

Liečivo nivolumab (Opdivo) na liečbu pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek v druhej alebo tretej línii

Hodnotenie zdravotníckej technológie

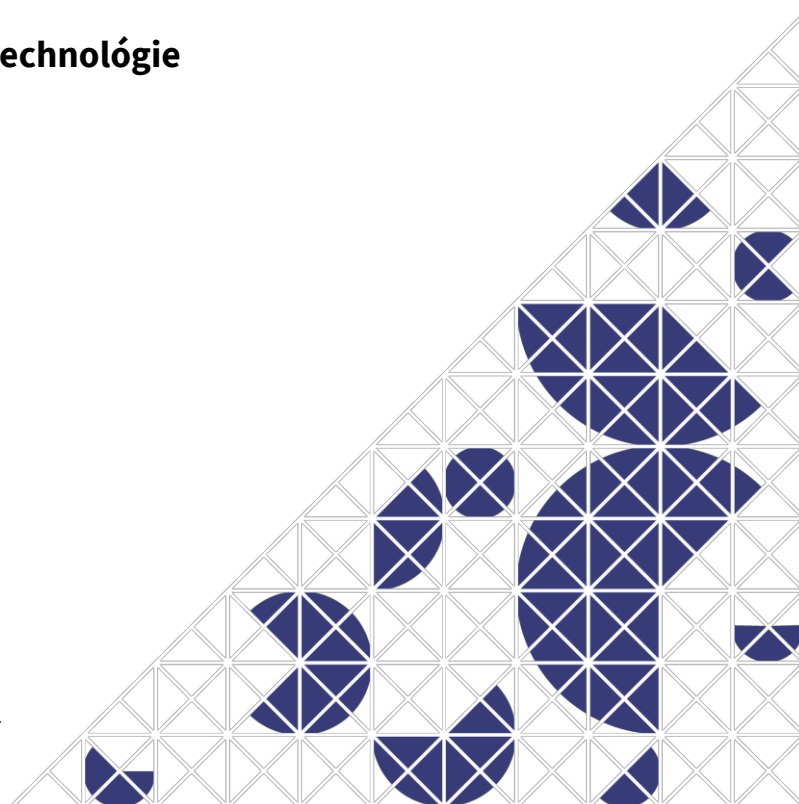
Číslo žiadosti:
25611, 25612

ATC skupina:
L01FF01

ŠÚKL kód:
5329B, 5330B

Publikované dňa:
05.01.2023

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 12B /2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritéria	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky.....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	13
2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie	13
3. Úvod	15
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	15
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	21
4. Hodnotenie klinického prínosu	24
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	24
4.2. Klinická účinnosť.....	25
4.3. Bezpečnosť.....	29
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	31
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	34
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	34
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	34
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	43
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	46
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	47
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	47
6.2. Základný scenár predložený DR	47
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	49
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	54
7.1. Etická analýza	54
7.2. Organizačné aspekty	55
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	55
7.4. Právne aspekty.....	56
8. Zdroje	58
9. Apendix	61
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	61
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	62
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	64
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	64
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	65
9.6. ISPOR dotazník pre zhodnotenie kvality nepriamych porovnaní	67

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria	10
Tabuľka 2: Hodnotenie stupňa diferenciácie RCC podľa WHO a ISUP	15
Tabuľka 3: Klinické štádiá diagnózy C64 u mužov a žien v SR v roku 2012	16
Tabuľka 4: Prognostické faktory podľa IMDC. 0 prítomných faktorov = dobrá prognostická skupina, 1-2 faktory = stredná prog. skupina, 3 a viac faktorov = zlá prog. skupina	17
Tabuľka 5: Zastúpenie liečby pokročilého RCC v 2. a 3. línii liečby v SR podľa DR	21
Tabuľka 6: Prehľad základných demografických a klinických charakteristík pacientov v štúdiu CheckMate 025	26
Tabuľka 7: Výsledky pre jednotlivé komparátory v porovnaní s EVE v ukazovateli mortalita	27
Tabuľka 8: Výsledky NMA 2 - NIV v porovnaní so SOR v ukazovateli mortalita	27
Tabuľka 9: Výsledky klinického skúšania CheckMate 025 v ukazovateľoch morbidita	28

Tabuľka 10: Výsledky pre jednotlivé komparátory v porovnaní s EVE v ukazovateli morbidita	28
Tabuľka 11: Prehľad výskytu nežiaducich udalostí spojených s liečbou hlásených u viac ako 10% pacientov v štúdiu CheckMate 025 (najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti stupňa 3 a 4 pre jednotlivé liečivá sú vyznačené boldom)	30
Tabuľka 12: NMA 2 komparatívne výsledky bezpečnosti NIV vs SOR.....	31
Tabuľka 13: Porovnanie odhadovaných výsledkov modelu pri nastaveniach NIHO a najnovších výsledkov zo štúdie CheckMate 025.....	36
Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre štandardné parametrizácie.....	37
Tabuľka 15: Porovnanie celkového prežívania odhadovaného jednotlivými funkciami v modeli pri použití nezávislého modelovania oproti externej kontrole s výsledkami OS zo štúdie CheckMate 025 pri dĺžke sledovania 72 mesiacov	38
Tabuľka 16: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS pre štandardné parametrizácie	38
Tabuľka 17: Porovnanie PFS odhadovaného jednotlivými funkciami v modeli oproti externej kontrole s výsledkami PFS zo štúdie CheckMate 025 pri dĺžke sledovania 72 mesiacov	39
Tabuľka 18: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	39
Tabuľka 19: Prehľad AIC a BIC kritérií pri TTD.....	41
Tabuľka 20: Liečba v 3. línii pre dg RCC uvádzaná DR na základe prieskumu	43
Tabuľka 21: Výsledky základného scenára predloženého DR	44
Tabuľka 22: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	45
Tabuľka 23: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	45
Tabuľka 24: Zastúpenie liečby (komparátorov) podľa DR.....	48
Tabuľka 25: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR.....	48
Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	48
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet na 12, 24 a 36 mesiacov podľa DR	48
Tabuľka 28: Predpokladaný počet pacientov v roku 2022, upravená stratifikácia DR podľa NIHO	50
Tabuľka 29: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO od 01.05.2023, Scenár 1	51
Tabuľka 30: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO od 01.05.2023, Scenár 2	51
Tabuľka 31: Scenár 1 - Odhadované dopady na rozpočet v indikácii RCC podľa NIHO, rozpočítané na roky	52
Tabuľka 32: Scenár 1 - Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	52
Tabuľka 33: Scenár 2 - Odhadované dopady na rozpočet v indikácii RCC podľa NIHO, rozpočítané na roky	53
Tabuľka 34: Scenár 2 - Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	53
Tabuľka 35: NMAs Checklist validity	67

Obrázky

Obrázok 1: Odporúčania ESMO (2019) pre liečbu svetlobunkového RCC v 2. a 3. línii liečby	19
Obrázok 2: Kvalita života v štúdiu CheckMate 025	29
Obrázok 3: Scenár NIHO: Modelované OS pri použití osobitného modelovania kriviek a pri použití lognormálnej funkcie	38
Obrázok 4: Porovnanie PFS a TTD zo štúdie CheckMate 025 pri dĺžke sledovania 87,7 mesiacov	41
Obrázok 5: Modelované TTD pri použití generalised gamma funkcie, nastavenie NIHO	42
Obrázok 6: Stratifikácia použitá DR pri odhade počtu pacientov, schéma	50

Použité skratky

AE	Adverse event - Nežiaduca udalosť
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
ASR-W	Age-Standardised Rate - world - incidencia vekovo štandardizovaná na svetovú populáciu
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianске informačné kritérium
BMI	Body mass index - Index telesnej hmotnosti
BSC	Best supportive care - Najlepšia podporná liečba

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre liečivá a technológie v zdravotníctve
ccRCC	Clear cell renal cell carcinoma - Svetlobunkový karcinóm z renálnych buniek
CNS	Centrálny nervový systém
CR	Crude rate - Hrubá incidencia
CT	Počítačová tomografia
DR	Držiteľ registrácie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EMA	Európska lieková agentúra
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EQ-5D	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
EUnetHTA	European Net of HTA Agencies -Európska sieť HTA agentúr
EVE	Everolimus
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FKSI-DRS	Cancer Therapy Kidney Symptom Index–Disease-Related Symptoms
HR	Hazard Ratio
HTA	Health technology assessment
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotnickej technológie
HuMAB	Ľudská monoklonálna protilátka
HuMAB	Ľudská monoklonálna protilátka
i.v.	intravenózne
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IgG4	Imunoglobulín G4
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium - konzorcium medzinárodnej databázy metastázujúceho karcinómu z obličkových buniek
IPI	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
ISUP	Medzinárodná spoločnosť urologickej patológie
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
MCBS	Stupnica rozsahu klinického prínosu - Magnitude of Clinical Benefit Scale
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
mRCC	Metastatický karcinóm z renálnych buniek
MRI	Zobrazovanie magnetickou rezonanciou
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center - Memorial Sloan-Kettering Cancer centrum
mTOR	Inhibitor cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu - Mammalian target of rapamycin
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NIV	Nivolumab
NMA	Network meta-analysis - Sieťová meta-analýza
NOR	Národný onkologický register
ONK	Onkológ
OR	Odds ratio - Pomer pravdepodobnosti, šance
ORR	Objective response rate - Miera objektívnej odpovede
OS	Overall survival - Celkové prežívanie
PAZ	Pazopanib
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review - Kanadská skupina pre hodnotenia onkologických liekov

PD-1	Programmed death-1 - Receptor programovanej smrti-1
PD-L1/PD-L2	Ligand receptora programovanej smrti 1/2
PFS	Progression-free survival - Prežívanie bez progresie
PSM	Partition survival model - Model rozdeleného prežívania
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
RCC	Renal cell carcinoma - Karcinóm z renálnych buniek
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch
SMC	Scottish Medicines Consortium - Škótske konzorcium pre lieky
SOR	Sorafenib
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SR	Slovenská republika
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SUN	Sunitinib
TKI	Inhibitory tyrozínkinázy
TTD	Time to treatment discontinuation - Čas do ukončenia liečby
USG	Ultrasonografia
VEGFR	Receptory pre vaskulárny endotelový rastový faktor
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča:

- nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Opdivo v indikácii liečba pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek, pokiaľ držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■ za balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x4 ml/40 mg a ■ za balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x10 ml/100 mg, čo zodpovedá zľave ■% a ■% oproti navrhovaným maximálnym úhradám vo verejnej lekárni. Uvedené výšky úhrad považujeme za maximálne možné pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..
- Zároveň, z dôvodu veľkej neistoty pri odhadovaní výšky dlhodobého prínosu a ďalších neistôt odporúčame požadovať od DR zľavu aspoň vo výške ■ z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie 40 mg na úrovni ■ eur a za balenie 100 mg ■ eur.
- Odporúčame zväžiť úpravu indikačného obmedzenia, nakoľko nie je klinickým skúšaním preukázaný prínos pre celú skupinu pacientov s RCC, ale jeho podskupinu - svetlobunkový karcinóm u pacientov s výkonnostným stavom 0-1 (podľa ECOG).
 - Indikácia po úprave:
 - Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov v monoterapii v druhej alebo tretej línii na liečbu pokročilého svetlobunkového karcinómu z renálnych buniek u pacientov s výkonnostným stavom 0-1 (podľa ECOG). Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Preskripčné obmedzenie: onkológ.

Odôvodnenie

- Pokročilý karcinóm z renálnych (RCC) buniek je ťažko vyliečiteľné malígne ochorenie s negatívnym dopadom na fyzické aj psychické zdravie pacientov. Ochorenie ovplyvňuje aj blízkych pacienta, keďže pacient môže vyžadovať zvýšenú starostlivosť a opateru. Vo väčšine prípadov je cieľom liečby spomalenie progresie, stabilizácia ochorenia a predĺženie života v čo najlepšej kvalite. Aktuálne hradená liečba nezodpovedá odporúčaniam podľa medzinárodných postupov a štandardov, čo spôsobuje frustráciu u klinických odborníkov. Nivolumab (NIV) je v súčasnosti hradený zdravotnými poisťovňami na výnimky, prístup k terapii nie je pre pacientov rovnaký.
- Monoterapia NIV preukázala v klinickom skúšaní CheckMate 025 na základe predbežnej analýzy (mediánová dĺžka sledovania 18 mesiacov) klinicky aj štatisticky relevantný prínos v porovnaní s everolimom (EVE) v predĺžení mediánu celkového prežívania (z angl. overall survival, OS) o 5,4 mesiaca u pacientov so svetlobunkovým RCC. Prínos potvrdzuje dlhodobé sledovanie pacientov z CheckMate 025 pri mediánovej dĺžke sledovania 72 mesiacov, 5-ročná miera prežívania bola 26% pre NIV a 18% pre EVE. V ukazovateľoch morbidity je prínos menej jednoznačný, pozorovaný medián prežívania bez progresie (z angl. progression-free survival, PFS) bol podobný medzi ramenami NIV a EVE. Prínos NIV z hľadiska PFS bol v štúdiu pozorovaný oneskorene, po 6 mesiacoch, kde došlo k separácii Kaplan–Meierových (K-M) kriviek. NIV dosiahol oproti EVE lepšie výsledky v ďalších parametroch morbidity (kvalita života, objektívna odpoveď), pri interpretácii sekundárnych ukazovateľov je potrebná opatrnosť vzhľadom na riziko bias vyvstávajúce z nezaslepeného dizajnu štúdie. Z hľadiska bezpečnosti výsledky poukazujú na lepšiu tolerovateľnosť liečby NIV oproti EVE, do úvahy je potrebné brať odlišný charakter nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou NIV (imunitne podmienené reakcie a infúzne reakcie).

Účinnosť a bezpečnosť NIV voči sunitinibu (SUN) a pazopanibu (PAZ) nebola preukázaná, keďže nie sú k dispozícii relevantné údaje pre priame alebo nepriame porovnanie týchto liečiv. Po konzultácii s klinickým odborníkom sme akceptovali predpoklad rovnakej účinnosti týchto komparátorov ako EVE, aj keď je tento predpoklad spojený s neistotou.

Nepriame porovnanie NIV voči SOR preukazuje zlepšenie v ukazovateľoch OS a PFS, rozdiely sú štatisticky významné iba pre ukazovateľ PFS a pre viaceré limitácie analýzy sú výsledky nepriameho porovnania spojené s neistotou.

- Prínos pre pacientov s iným ako svetlobunkovým typom RCC a pacientov s výkonnostným stavom <70% podľa Karnofského (=ECOG 0-1) nebol preukázaný, keďže títo pacienti boli zo štúdie CheckMate 025 vylúčení. DR podľa navrhovaného indikačného obmedzenia požaduje úhradu pre pacientov s RCC bez určenia histologického podtypu alebo výkonnostného skóre. Hradenie lieku pre širšiu populáciu pacientov je vzhľadom na chýbajúci dôkaz účinnosti neisté a tiež spojené s vyšším dopadom na rozpočet.

Prístup HTA agentúr je v zahraničí rozličný. Anglický NICE sa k tejto problematike nevyjadruje a odporučil NIV ako možnosť liečby pokročilého RCC, bez špecifikácie histologického podtypu a výkonnostného stavu. Český SÚKL stanovil podmienky úhrady, medzi ktoré patrí okrem iného aj obmedzenie na svetlobunkový RCC a výkonnostný stav podľa ECOG 0-1, v súlade s inklúznymi kritériami štúdie CheckMate 025. Kanadská skupina pre hodnotenia onkologických liekov (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) v hodnotení pre Kanadskú agentúru pre liečivá a technológie v zdravotníctve (Canada's Drug and Health technology Agency, CADTH) generalizovala výsledky CheckMate 025 na populáciu pacientov s nesvetlobunkovou histológiou a pacientov s horším výkonnostným stavom a odporučila liečbu NIV aj u tejto populácie. Svetlobunkový RCC predstavuje približne 75-85% zo všetkých podtypov tohto karcinómu.

- **NIV pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

V predložennom modeli NIHO identifikoval viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok NIV voči komparátorom. Tieto nedostatky sme upravili, aby model bližšie zodpovedal klinickej praxi (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia). Na základe hodnotenia NIHO dosahuje NIV výsledný ICUR voči EVE vo výške **115 478 eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je 54 127,60 eur / 1 QALY.

Aby liek Opdivo bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x4 ml/40 mg môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 455,81 eur. Maximálna úhrada za balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x10 ml/100 mg lieku Opdivo môže byť maximálne vo výške ■■■ za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1187,35 eur.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty najmä z dôvodu extrapolácie neaktuálnych (starších) dát z kratšej dĺžky sledovania pacientov v klinickom skúšaní, ktoré určujú dlhodobý prínos a zotrvanie na liečbe, a tiež ďalších neistôt pomenovaných v časti 5.3.3. Odporúčame preto požadovať od DR zľavu aspoň vo výške ■■■ z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie 40 mg na úrovni ■■■ eur a za balenie 100 mg ■■■ eur.

- Predpokladáme, že ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu verejného zdravotného poistenia (VZP) za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur a čistý dopad Opdiva vo výške ■■■ eur, pokiaľ by došlo k úprave navrhovaného indikačného obmedzenia (scenár 1). V prípade, že by k úprave indikačného obmedzenia nedošlo (scenár 2), odhadujeme pri nákladovo efektívnej úhrade sumárnu úhradu VZP za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur a čistý dopad Opdiva na rozpočet vo výške ■■■ eur. Odhady sú spojené s neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov a modelovaní zotrvaní na liečbe.

Pri splnení nami odporúčanej dodatočnej zľavy je odhadovaná v scenári 1 sumárna úhrada VZP za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur, pričom čistý dopad Opdiva ma VZP po zarátaní nahrádzanej liečby odhadujeme na ■■■ eur. V scenári 2 odhadujeme v prípade splnenia odporúčanej dodatočnej zľavy sumárnu úhradu za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur a čistý dopad na ■■■ eur.

Poznámka

Kritéria nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.05.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	01.06.2022
Zverejnenie projektového protokolu	19.07.2022
Prerušenie konania č. 1	23.08.2022 - 19.09.2022 (22.08.2022 bola zverejnená výzva č. 1, 19.09.2022 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	23.09.2022 - 21.10.2022 (22.09.2022 bola zverejnená výzva č. 2, 21.10.2022 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 3	17.11.2022 - 15.12.2022 (16.11.2022 bola zverejnená výzva č. 3, 15.12.2022 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 4	21.12.2022 - 23.12.2022 (20.12.2022 bola zverejnená výzva č. 4, 23.12.2022 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	05.01.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť nivolumabu v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Splníva nivolumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva nivolumab?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie (Tabuľka 1).

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokročilý karcinóm z renálnych buniek • MKCH-10¹: C64 • MeSH²: Carcinoma, Renal Cell <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo ako monoterapia je indikované dospelým na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe. • OPDIVO v kombinácii s ipilimumabom je indikované dospelým pacientom so stredným/s vysokým rizikom pokročilého karcinómu z renálnych buniek v prvej línii liečby. • OPDIVO v kombinácii s kabozantinibom je indikované dospelým pacientom s pokročilým karcinómom z renálnych buniek v prvej línii liečby. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DR požaduje úhradu v monoterapii v druhej alebo tretej línii na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek. <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab je ľudská monoklonálna protilátka imunoglobulín G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovanej smrti-1 (PD-1) a blokuje jeho väzby s ligandami PD-L1 a PD-L2, čím zosilňuje odpovede T-lymfocytov vrátane protinádorových odpovedí. • Nivolumab sa podáva intravenózne, odporúčaná dávka v predmetnej indikácii je 240 mg liečiva každé 2 týždne počas 30 minút, alebo 480 mg liečiva každé 4 týždne počas 60 minút. • DR žiada o kategorizáciu liečiva v monoterapii. <p>MeSH: Nivolumab</p>

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

² [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> Podľa DR sú komparátormi v 2. a 3. línii liečivá everolimus, pazopanib, sorafenib a sunitinib. <p>MeSH: Everolimus, pazopanib, Sorafenib, Sunitinib</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) ORR (z angl. objective response rate; miera objektívnej odpovede) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL merané cez FKSI-DRS³ a EQ-5D
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> nežiaduce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálne-pacientske a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

³ dotazník na zhodnotenie kvality života a symptómov pacientov s karcinómom obličiek (z angl. Cancer Therapy Kidney Symptom Index–Disease-Related Symptoms).

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA-ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁴, IQWiG⁵).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence

⁵ IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnotených a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 23.08.2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 23.08.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (MJ) a kontrované druhým (MP).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia EMA, NICE a IQWiG.

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 19.07.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli dňa 20.07.2022 oslovení dvaja klinickí odborníci, pričom odpoveď sme obdržali od jedného z nich (22.07.2022).

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a kontaktované dňa 20.7. Oslovené boli nasledovné organizácie: Liga proti rakovine, Asociácia na ochranu práv pacienta. NIHO neobdržal žiaden vstup od oslovených pacientskych organizácií. V hodnotení sú preto použité stanoviská anglickej pacientskej organizácie Kidney Cancer Support Network a pacientske vstupy, ktoré boli zverejnené ako súčasť hodnotenia NICE pre nivolumab [1].

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické firmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Ochorenie a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002) [2, 3, 4, 5]

Karcinóm obličiek predstavuje celosvetovo z hľadiska incidencie (podľa najnovších dostupných údajov z roku 2020) 2,7% zo všetkých nádorov u mužov a 1,7% u žien, pričom ide o 14. najčastejšie zhubné nádorové ochorenie [6].

Karcinóm z renálnych buniek (RCC) tvorí približne 80%-85% prípadov karcinómu obličky. RCC postihuje približne dvakrát častejšie mužov ako ženy a vyskytuje sa prevažne medzi 60-80. rokom života [7]. RCC sa ďalej rozdeľuje z histologického hľadiska na viacero podskupín, ktoré sa líšia ich pôvodom a biologickým správaním. Najčastejšie (75-85% z RCC) sa vyskytuje svetlobunkový RCC (skr. ccRCC⁶), zvyšné typy sú súhrnne označované ako nesvetlobunkové (non-ccRCC), ide hlavne o papilárny a chromofóbny RCC [3].

Určenie abnormálnosti nádorových buniek pod mikroskopom a agresívnosti nádorového ochorenia (tzv. grading) je dôležitým prognostickým faktorom (indikátorom prežívania). Na hodnotenie stupňa diferenciácie RCC sa používal hlavne systém histologickej klasifikácie podľa Fuhrmanovej, založený na veľkosti, tvare a obsahu bunkového jadra. V súčasnosti sa odporúča štvorstupňový gradingový systém podľa WHO/ISUP so zjednodušeným triedením, ktorý je aplikovateľný na svetlobunkové a papilárne RCC (Tabuľka 2) [5].

Tabuľka 2: Hodnotenie stupňa diferenciácie RCC podľa WHO a ISUP

Grade	Definícia/kritériá
1	Jadierka chýbajú alebo sú nenápadné a bazofilné pri zväčšení 400x
2	Jadierka sú nápadné a eozinofilné pri zväčšení 400x a viditeľné, ale nie výrazné pri zväčšení 100x
3	Jadierka sú nápadné a eozinofilné pri zväčšení 100x
4	Výrazný jadrový pleomorfizmus, viacjadrové nádorové bunky a/alebo rabdoidná a/alebo sarkomatoidná diferenciácia

Zdroj: [5]

⁶ z ang. clear cell RCC

RCC sa delí podľa veľkosti nádoru a jeho rozšírenia (systém klasifikácie TNM⁷) na 4 štádiá ochorenia:

V štádiách I a II je karcinóm lokálny, limitovaný na obličku. V štádiu III sa karcinóm šíri mimo obličky (do vén alebo perinefrotického tkaniva), môže zasahovať okolité lymfatické uzliny, ale nezasahuje za Gerotovu fasciu (tenká väzivová blana obalujúca obličku) ani nevytvára vzdialené metastázy. V štádiu IV karcinóm vytvára vzdialené metastázy alebo sa šíri za Gerotovu fasciu.

Väčšina pacientov (približne 68%) je diagnostikovaných v štádiu I a II (ochorenie lokalizované na obličku), približne u 14% pacientov je v čase diagnózy ochorenie regionálne (t.j. zasahuje do okolitých lymfatických uzlín) a u približne 13% pacientov sú v čase diagnózy prítomné metastázy [8].

Cieľová populácia (A0007, A0023)

Cieľovou populáciou v tomto hodnotení sú dospelí pacienti s pokročilým (inoperabilným, lokálne pokročilým alebo metastatickým) karcinómom z renálnych buniek v 2. alebo 3. línii liečby.

Epidemiológia v SR [2, 9]

Podľa aktuálne dostupných údajov Národného onkologického registra (NOR) SR (zverejnených v roku 2020) sa na Slovensku v roku 2012 novodiagnostikovalo 1 091 pacientov s diagnózou C64 (zhubný nádor obličky), z toho bolo 684 zhubných nádorov obličiek u mužov (hrubá incidencia (crude rate, CR) 26,0/100 000, incidencia vekovo štandardizovaná na svetovú populáciu (Age-Standardised Rate - world, ASR-W) 17,8/100 000) a 407 prípadov u žien (CR 14,7/100 000, ASR-W 8,4/100 000). Zhubné nádory obličiek sa v roku 2012 podieľali 4,4% na všetkých zhubných nádoroch diagnostikovaných v SR, čím sa umiestnili na 5. mieste v rebríčku výskytu zhubných nádorov v SR. Prevalencia ochorenia ku koncu roka 2012 je 4 140 chorých mužov a 3 108 chorých žien, spolu 7 248. Odhad incidencie na rok 2022 podľa NOR je 899 prípadov u mužov a 567 prípadov u žien, spolu 1 466 prípadov.

V roku 2012 zomrelo v SR 242 mužov so zhubným nádorom obličky (diagnóza C64), čo predstavuje hrubú mortalitu 9,2/100 000 a ASR-W 6,3/100 000. V tom istom roku zomrelo v SR 144 žien so zhubným nádorom obličky, čo predstavuje hrubú mortalitu 5,2/100 000 a ASR-W 2,4/100 000.

Počet pacientov podľa štádia ochorenia z roku 2012 je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 3).

Údaje týkajúce sa konkrétne RCC nie sú z NOR dostupné.

Tabuľka 3: Klinické štádiá diagnózy C64 u mužov a žien v SR v roku 2012

Klinické štádiá diagnózy C64 u mužov a žien v SR v roku 2012											
Diagnóza	Štádium I		Štádium II		Štádium III		Štádium IV		Neznáme		Spolu
	počet	%	Počet	%	počet	%	počet	%	počet	%	
MKCH-10: C64											
Muži	326	47,8	71	10,4	92	13,5	165	24,2	28	4,1	682
Ženy	223	54,9	35	8,6	46	11,3	84	20,7	18	4,4	406

Zdroj: [9]

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [3, 4, 10]

Etiológia RCC nie je zatiaľ presne známa, predpokladá sa príspevok viacerých faktorov. Rizikové faktory môžu byť endogénne, exogénne alebo familiárne.

Najvýznamnejšími rizikovými faktormi RCC sú fajčenie, obezita a hypertenzia [11, 12, 13]. Fajčenie je asociované s pokročilejším štádiom ochorenia v čase diagnózy. Kvantitatívne zvýšenie rizika RCC bolo zaznamenané pri

⁷ tumour, node and metastasis (TNM) staging system – systém na určenie štádia nádorového ochorenia na základe veľkosti nádoru (T), rozšírenia do okolitých lymfatických uzlín (N) a rozšírenia do vzdialených častí tela – metastáz (M)

vzostupe telesnej hmotnosti (BMI⁸) o viac ako 5 kg/m². Kontrola hypertenzie, eliminácia fajčenia a redukcia BMI patria teda medzi najdôležitejšie faktory primárnej prevencie RCC.

Rizikovou skupinou sú tiež pacienti s renálnou insuficienciou (hlavne v terminálnom štádiu), u dialyzovaných pacientov so získaným polycystickým ochorením obličiek sa odhaduje tridsaťkrát vyššie riziko ako vo všeobecnej populácii [14]. Aj u pacientov s chronickým ochorením obličiek, ktorí nie sú závislí na dialýze, je znížená glomerulárna filtrácia asociovaná s vyšším rizikom karcinómu obličiek.

Medzi pracovné alebo enviromentálne riziká sa radí expozícia toxickým zlúčeninám, ako sú napr. kadmium a azbest.

Približne 2-3% všetkých RCC sú dedičné, popísané sú viaceré syndrómy s rôznym genetickým základom, pričom najčastejším je Hippel-Lindauova choroba.

RCC sa prevažne vyskytuje v staršej populácii s mediánom veku pri diagnóze 64 rokov, sporadicky sa vyskytuje u mladších pacientov (20-40 rokov) a zriedkavo u detí. Z hľadiska pohlavia sa RCC vyskytuje približne dvakrát častejšie u mužov v porovnaní so ženami [7].

Prirodzený priebeh ochorenia môže byť rozličný, boli preto vytvorené rôzne multifaktoriálne prognostické modely na zhodnotenie individuálneho rizika pacienta a presnejšie predpovedanie liečebných výsledkov/optimálnu selekciu liečby. U pacientov s metastatickým ochorením boli identifikované viaceré klinické parametre, ktoré sú asociované s prognózou a ktoré boli integrované do týchto systémov. Medzi najčastejšie používané prognostické systémy patrí model Memorial Sloan-Kettering Cancer centra (MSKCC), vytvorený počas éry liečby cytokínmi a kritériá podľa konzorcia medzinárodnej databázy metastázujúceho karcinómu z obličkových buniek (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC). Výstupom je rozdelenie pacientov do troch prognostických skupín (dobrej, strednej a zlej) podľa ich východiskových charakteristík (parametrov). Tabuľka 4 uvádza prognostické faktory podľa IMDC. Molekulárne markery nie sú momentálne rutinne využívané v klinickej praxi na prognózovanie RCC.

Tabuľka 4: Prognostické faktory podľa IMDC. 0 prítomných faktorov = dobrá prognostická skupina, 1-2 faktory = stredná prog. skupina, 3 a viac faktorov = zlá prog. skupina.

Parameter	Hodnota
Výkonnostný stav (Karnofsky)	< 80%
Čas od stanovenia diagnózy do liečby	< 1 rok
Hemoglobín	< spodná hranica normálu
Počet neutrofilov	> horná hranica normálu
Počet trombocytov	> horná hranica normálu
Korigované kalcium	> horná hranica normálu

Zdroj: [10, 15]

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004)

Pokročilý RCC je ťažko vyliečiteľné ochorenie, vo väčšine prípadov je cieľom liečby spomalenie progresie ochorenia a predĺženie života v čo najlepšej kvalite. Prirodzený priebeh ochorenia pacientov s pokročilým alebo metastatickým RCC sa môže značne líšiť, od niekoľkých mesiacov až po viacero rokov v závislosti od klinických, histopatologických, laboratórnych a rádiografických vlastností ochorenia [10].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [4, 5, 16]

RCC sa môže prejavovať lokálnymi príznakmi, paraneoplastickými príznakmi a príznakmi z metastáz. Mnoho pacientov ostáva asymptomatických až do vývoja pokročilejšieho štádia ochorenia. Prvé príznaky sú často rozličné, nešpecifické a intermitentné. Lokálne príznaky sa väčšinou vyvinú až pri väčšom nádore, ktorý začne prerastať do okolitých štruktúr. Klasická triáda klinických príznakov (bolesť v boku, makroskopická hematuria a hmatateľný nádor) v súčasnosti nie je častý nález (6-10% pacientov), ktorý je väčšinou už prejavom pokročilého ochorenia s agresívnou histológiou. Makroskopická hematuria je častým príznakom, ktorý nemusí byť sprevádzaný bolesťou, kolikové bolesti môžu byť prítomné pri vzniku zrazeniny. Medzi ďalšie symptómy môžu patriť bolesť, alebo pocit tlaku v boku/na chrbte (nephralgia) a hmatateľná nádorová masa (zdureníe) na boku alebo chrbte. Môžu sa vyskytnúť

⁸ Z angličtiny body mass index

aj celkové príznaky ako sú únava, slabosť, nechutenstvo a strata hmotnosti. Pri pokročilom ochorení sa vyskytuje aj anémia, ktorá je však vo väčšine prípadov dôsledkom generalizácie onkologického ochorenia.

U pacientov s RCC sa môžu vyskytnúť tiež príznaky v dôsledku paraneoplastického syndrómu (vyvolané patologickou produkciou hormónov alebo látok im podobných⁹). Patrí sem napríklad hypertenzia, horúčka alebo hyperkalcémia. Paraneoplastický syndróm je prítomný v čase diagnostiky asi u tretiny pacientov.

Symptómy spôsobené metastázami, ako je napríklad bolesť kostí, epileptické záchvaty alebo pretrvávajúci kašeľ závisia od miesta metastatického ochorenia. Najčastejšie bývajú postihnuté pľúca, mäkké tkanivá, pečeň, kosti, a mozog.

Prognóza RCC závisí hlavne od jeho štádia v čase stanovenia diagnózy a celkovým stavom pacienta. V skorom štádiu I/II (lokalizované ochorenie) je prognóza najlepšia, pacienti pri lokalizovanom ochorení majú 5-ročnú relatívnu mieru prežívania okolo 90%, v štádiu II sa medzi 75-95% [10]. V tomto štádiu RCC môže byť potenciónálne vyliečený chirurgickou resekcíou (parciálna alebo radikálna nefrektómia), avšak až u jednej tretiny pacientov dochádza k recidíve. Pacienti diagnostikovaní s lokálne pokročilým alebo metastatickým ochorením majú horšiu prognózu, kde u pacientov v štádiu III dosahuje 5-ročná relatívna miera prežívania okolo 70% (59-70%). Pacienti s RCC v IV štádiu dosahovali v období, kedy bola štandardom liečba cytokínmi medián celkového prežívania (OS) približne 1 rok, v ostatných rokoch vďaka využitiu imunoterapie a cieľovej terapie sa OS u týchto pacientov výrazne zlepšilo. V ére používania cieľovej terapie dosahoval medián prežívania týchto pacientov okolo 28 mesiacov [10].

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [4, 5, 16]

Diagnostika RCC v sebe zahŕňa hlavne zobrazovacie a laboratórne metódy, prípadne biopsiu. Pacienti so znakmi alebo príznakmi, prípadne inými zisteniami naznačujúcimi možnú diagnózu RCC majú podstúpiť zobrazovacie vyšetrenie. Ako bolo spomínané vyššie, mnohokrát ochorenie zostáva bez príznakov až do neskorého štádia. Náhodné zistenie asymptomatického RCC (incidentálna diagnóza) je čoraz častejšie v dôsledku rozšíreného použitia a všeobecnej dostupnosti ultrasonografie (USG) a počítačovej tomografie (CT). Viac ako 50% RCC je v súčasnosti zistených náhodne pomocou neinvazívnych zobrazovacích metód, pri objasňovaní rôznych nešpecifických príznakov alebo nesúvisiacich problémov.

Zobrazovacie metódy

Pre diagnostiku RCC sa používa zo zobrazovacích metód hlavne USG a CT, v špecifických prípadoch magnetická rezonancia (MRI). USG sa zvyčajne používa na naznačenie diagnózy (zistenie prítomnosti nádoru, odlišenie od cysty), pričom kontrastná CT sa používa ako rozhodujúca zobrazovacia metóda na posúdenie rozsahu a charakteru nádoru. MRI je indikované napr. pri nejasnej diagnóze po USG/CT, pri alergii na CT kontrastnú látku alebo renálnej insuficincii. Môže tiež poskytnúť dodatočné informácie pri určovaní rozsahu nádorového trombu.

Biopsia

Biopsia obličky môže byť indikovaná hlavne pri nejasnej diagnóze, kde môže ovplyvniť výber a spôsob terapie, pred ablačnou terapiou (napr. kryoablácia), u aktívne sledovaných pacientov pre RCC, alebo u pacientov s metastatickým RCC pre začiatkom systémovej terapie u ktorých nie je histologicky potvrdená diagnóza.

Vzorka tkaniva poskytuje okrem potvrdenia malignity aj informácie o histopatologickom type RCC, čo môže mať zásadný vplyv na prognózu a liečbu ochorenia. Histopatologická diagnóza je založená na vzorke tkaniva z nefrektómie, ak je dostupná.

Laboratórne vyšetrenia

Základné laboratórne vyšetrenia zahŕňajú sérový kreatinín, glomerulárnu filtráciu, kompletný krvný obraz, sedimentáciu erytrocytov, alkalickú fosfatázu, laktátdehydrogenázu, sérové korigované kalcium a vyšetrenie moču. Niektoré z laboratórnych parametrov (napr. hemoglobín) sa potom používajú v prognostických systémoch.

Klinický odborník A sa vyjadril, že ochorenie je v klinickej praxi diagnostikované štandardne histologizáciou.

⁹ Z angl. hormone like substances

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025) [4, 17]

V štádiách I-III pri lokálnom náleze je štandardom chirurgické odstránenie, najčastejšie parciálna alebo radikálna nefrektómia, prípadne ablačná terapia pri malých nádoroch (napr. kryoablácia, rádiodrekvenčná ablácia). Ak je karcinóm pokročilý a prerastá do okolitých alebo vzdialených orgánov/uzlín, v závislosti od závažnosti sa odporúča chirurgické odstránenie a/alebo systémová liečba, a to imunoterapia samostatne alebo v kombinácii s cieľnou liečbou. Rádioterapia sa používa veľmi zriedkavo, keďže karcinómy obličiek sa považujú za rádiorezistentné a poškodzuje aj okolité zdravé tkanivo. Určité využitie má v paliatívnej liečbe pri rozšírení ochorenia vo forme metastáz. Konvenčná chemoterapia je prakticky neúčinná. Účinnosť hormonálnej liečby sa taktiež nepotvrdila.

Medzinárodné odporúčania

Podľa najnovších odporúčaní ESMO z roku 2021 sa na systémovú liečbu pokročilého alebo metastatického svetlobunkového RCC odporúčajú v 1. línii v závislosti na určení prognózy podľa IMDC [18]:

- Pacienti s dobrou prognózou: lenvatinib-pembrolizumab, axitinib-pembrolizumab, cabozantinib-nivolumab (kombinácia cieľenej liečby VEGFR-TKI inhibítormi a inhibítormi imunitných checkpointov)
- Pacienti so strednou/zlou prognózou: Ipilimumab-nivolumab (NIV-IPI), lenvatinib-pembrolizumab, axitinib-pembrolizumab, cabozantinib-nivolumab

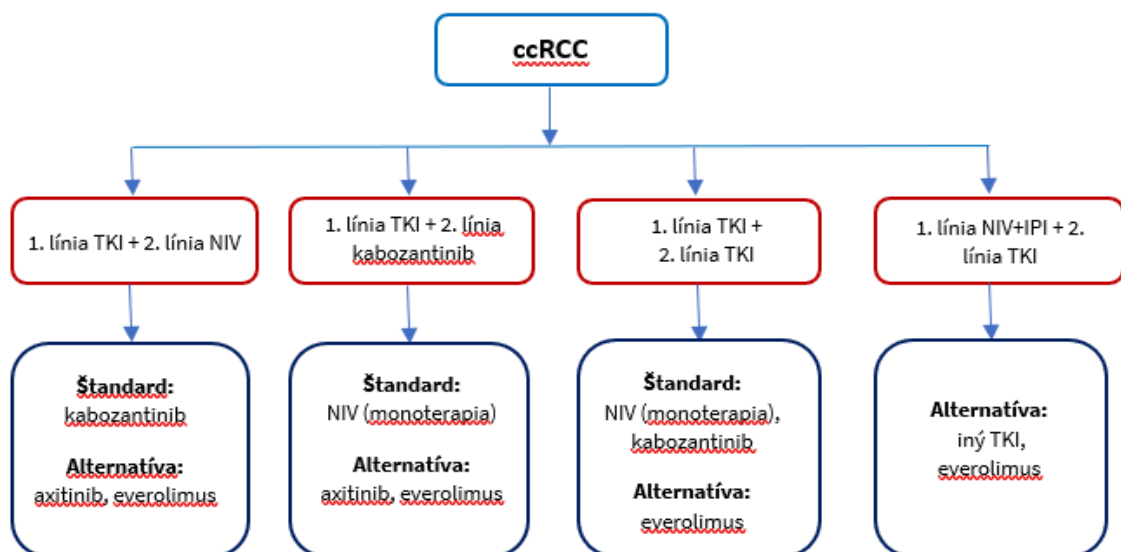
V 2. línii sa pre svetlobunkový RCC odporúča systémová terapia inhibítormi VEGFR, ktoré nebola podávaná v 1.línii a to: axitinib, cabozantinib, lenvatinib, pazopanib, sunitinib, tivozanib

V 3. línii chýbajú prospektívne dáta na vyhodnotenie po 1-línii PD-1 kombinačnej terapie a 2. línii terapie VEGFR. Pravdepodobne je prínosné sekvenovanie iných cieľných terapií.

Pre pokročilý papilárny RCC ESMO odporúča v 1. línii ako preferovanú liečbu cabozantinib, ako alternatíva sa uvádza sunitinib, pembrolizumab, prípadne savolitinib. Druhá línia liečby sa má sústrediť na liečivá, ktoré neboli použité v predchádzajúcej línii liečby (cabozantinib, sunitinib, everolimus, pembrolizumab, savolitinib).

Staršie odporúčania ESMO z roku 2019 uvádzajú v liečbe svetlobunkového RCC rôzne liečivá v závislosti od predchádzajúcej liečby, okrem liečby TKI a inhibítormi imunitných checkpointov sa spomína aj everolimus (EVE) [4]. V prvej línii liečby sú podľa ESMO (2019) odporúčané VEGF targetujúce molekuly a TKI na liečbu pacientov s dobrou a strednou prognózou, pre pacientov so strednou a zlou prognózou je odporúčaná kombinácia NIV-IPI. V druhej línii je po terapii TKI (v prvej línii) odporúčaný NIV v monoterapii alebo kabozantinib. Ako možnosť v prípade nedostupnosti týchto liečiv sa uvádza axitinib, EVE alebo lenvatinib + EVE. V prípade prvolíniovej liečby NIV-IPI sa ako druhá línia liečby uvádza liečba TKI alebo lenvatinib + EVE. Tretia línia liečby závisí od použitej predchádzajúcej liečby. Druhá aj tretia línia liečby podľa odporúčaní ESMO (2019) je znázornená v schéme na obrázku nižšie (Obrázok 1).

Obrázok 1: Odporúčania ESMO (2019) pre liečbu svetlobunkového RCC v 2. a 3. línii liečby



Zdroj: [4]

NIV pri komparátore EVE dosiahol v ESMO MCBS (stupnica rozsahu klinického prínosu, Magnitude of Clinical Benefit Scale) najvyššie skóre 5 bodov pre terapiu s nekuratívnym zámerom.

Klinická prax na Slovensku

DR uviedol v 2. a 3. línii liečby viaceré liečivá používané v slovenskej praxi, a to konkrétne EVE, pazopanib (PAZ), sunitinib (SUN) a sorafenib (SOR). DR na základe kvalitatívneho prieskumu medzi tromi odborníkmi v indikácií mRCC uviedol aj percentuálne zastúpenie komparátorov v jednotlivých líniiach liečby (Tabuľka 5). V 2. línii má podľa DR najväčšie zastúpenie EVE a v 3. línii SOR.

Klinický odborník A sa vyjadril, že NIV je v súčasnosti k dispozícii iba na výnimku poisťovne. Ako zaužívanú následnú liečbu uviedol everolimus, sorafenib a pazopanib. Pomenovaná bola potreba štandardnej dostupnosti NIV v 2. a 3. línii, pričom klinický odborník zdôraznil potrebu dostupnosti NIV v 1. línii liečby v kombinácii s TKI a ipilimumabom.

3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie a komparátorov

Predmetná technológia (B0001) [2, 19]

Nivolumab je ľudská monoklonálna protilátka (human monoclonal antibody, HuMAb) imunoglobulín G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovanej smrti-1 (programmed death-1, PD-1) a blokuje jeho interakciu s PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negatívny regulátor aktivity T-buniek, pre ktorý je preukázané, že sa podieľa na kontrole imunitných odpovedí T-buniek. NIV má zosilňovať odpovede T-buniek vrátane protinádorových odpovedí, prostredníctvom blokady PD-1 väzby ligandov PD-L1 a PD-L2.

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu NIV v dvoch silách:

- infúzny koncentrát 1x4 ml - 40 mg liečiva
- infúzny koncentrát 1x10 ml - 100 mg liečiva

Komparátory (B0001)

Za komparátora považujeme vzhľadom na požadovanú indikáciu liečbu pokročilého RCC v bežnej klinickej praxi v 2. a 3. línii. Liečivá uvedené DR (Tabuľka 5) teda považujeme za vhodných komparátorov, vzhľadom na ich predpokladané zastúpenie. Uvedené liečivá sú kategorizované a liečba TKI inhibítormi a everolimom je aj súčasťou ESMO odporúčaní.

Tabuľka 5: Zastúpenie liečby pokročilého RCC v 2. a 3. línii liečby v SR podľa DR

Liečba	2. lúnia	3. lúnia
Everolimus	40%	29%
Pazopanib	21%	14%
Sunitinib	21%	14%
Sorafenib	18%	33%
Bez systémovej liečby	0%	10%

Zdroj: [2]

Klinický odborník A uviedol ako komparátor kabozantinib a ako následnú liečbu everolimus, sorafenib a pazopanib.

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

- **kabozantinib**, ktorý je odporúčaný ESMO a spomínaný ako komparátor osloveným klinickým odborníkom. Kabozantinib nie je však na Slovensku v indikácii RCC kategorizovaný [20]. DR ho neuvádza ako vhodného komparátora. Navyše, kabozantinib má relatívne nízku spotrebu v diagnóze C64 podľa údajov účtu poistenca za rok 2021 publikovaného na stránke Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) [21], predpokladáme teda jeho zastúpenie v klinickej praxi za značne limitované (na základe výnimočných úhrad poisťovní). Z uvedených dôvodov ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

- **axitinib**, ktorý je súčasťou odporúčaní ESMO, ale nie je na Slovensku kategorizovaný [20]. Nie je uvádzaný DR ako vhodný komparátor. Axitinib nemá uvedenú spotrebu v údajoch účtu poistenca za rok 2021 publikovaného na stránke NCZI [21], predpokladáme preto žiadne/minimálne použitie v klinickej praxi. Z uvedených dôvodov ho nepovažujeme za relevantný komparátor.
- **lenvatinib**, ktorý nie je na Slovensku v indikácii RCC kategorizovaný [20], DR ho neuvádza ako komparátora a nemá uvedenú spotrebu pre diagnózu C64 v údajoch účtu poistenca za rok 2021 publikovaného na stránke NCZI [21]. Z týchto dôvodov ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [19, 22, 23, 24, 25]

NIV sa podáva výlučne vo forme intravenózneho infúzie počas obdobia 30 alebo 60 minút v závislosti od dávky. Infúzia sa musí podávať cez sterilný, nepyrogénny, in-line filter s nízkou afinitou k bielkovinám s veľkosťou pórov 0,2-1,2 µm. Dávku je možné podať priamo ako 10mg/ml roztok alebo je možné nariadenie 0,9% injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5% injekčným roztokom glukózy. Pri príprave infúzie je potrebné zabezpečiť aseptické zaobchádzanie s liekom, liek pripravuje zaškolený personál. Liek je potrebné uchovávať v chladničke (2-8 °C). Nespotrebované množstvo lieku sa nesmie uchovávať na ďalšie použitie a musí byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

V indikácii RCC je odporúčaná dávka a čas infúzie NIV v monoterapii buď 240 mg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 480 mg každé 4 týždne počas 60 minút. Liečbou sa má podľa SPC pokračovať kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým je liečba tolerovaná pacientom.

Klinický odborník A sa vyjadril, že liečbu administruje klinický onkológ.

TKI (sorafenib, pazopanib, sunitinib) ako aj everolimus sa podávajú perorálne vo forme tabliet/kapsúl. Odporúčaná dávka sorafenibu je 400 mg 2x denne (napr. dve 200 mg tablety 2x denne). Pazopanib sa užíva v dávke 800mg 1x denne (dve 400 mg tablety raz denne). Sunitinib má odporúčanú dávku 50 mg perorálne raz denne (1 kapsula 1x denne) počas štyroch po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasleduje dvojtýždňová prestávka v liečbe (schéma 4/2), aby sa zavřil kompletný šesťtýždňový cyklus. Pre everolimus je odporúčaná dávka 10mg raz denne (1 tableta 1x denne). Liečbu vedie lekár so skúsenosťami s podávaním protinádorovej liečby.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [19]

Európska komisia schválila použitie lieku Opdivo v krajinách Európskej únie dňa 19.06.2015 [26]. Schválené sú tieto indikácie (uvedené je iba všeobecný zoznam indikácií, podrobnejší popis jednotlivých indikácií je možné nájsť v SPC lieku OPDIVO):

1. Melanóm
2. Adjuvantná liečba melanómu
3. Nematobunkový karcinóm pľúc
4. Malígny mezotelióm pleury
5. Karcinóm z renálnych buniek
6. Klasický Hodgkinov lymfóm
7. Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku
8. Uroteliálny karcinóm
9. Adjuvantná liečba uroteliálneho karcinómu
10. Kolorektálny karcinóm s deficitom opravy chybné spárovaných báz alebo s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou
11. Karcinóm ezofageálnych skvamóznych buniek
12. Adjuvantná liečba karcinómu ezofágu alebo gastroezofageálneho spojenia
13. Adenokarcinóm žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka

Indikácia v SPC pre RCC schválená EMA:

- ako monoterapia je NIV indikovaný dospelým na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe.
- NIV v kombinácii s ipilimumabom je indikovaný dospelým pacientom so stredným/s vysokým rizikom pokročilého karcinómu z renálnych buniek v prvej línii liečby
- NIV v kombinácii s kabozantinibom je indikovaný dospelým pacientom s pokročilým karcinómom z renálnych buniek v prvej línii liečby

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [2]

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov v monoterapii v druhej alebo tretej línii na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Preskripčné obmedzenie: onkológ.

Navrhovaná indikácia pre kategorizáciu je v súlade so schválenou EMA indikáciou podľa SPC.

Klinický odborník A sa vyjadril, že NIV by mal patriť do 1. línie liečby v kombinácii s TKI alebo ipilimumabom, kde by bol prínos NIV jednoznačnejší.

Použitie NIV v kombinácii v 1. línii liečby je v súlade s najnovšími odporúčaniami ESMO.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

Navrhovaná úhrada vychádzajúca z európskej referenčnej ceny pre liek Opdivo je 455,81 € za balenie lieku 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x4 ml/40 mg (liek.inj.skl.) a 1187,35 € za balenie lieku 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x10 ml/100 mg (liek.inj.skl.). Neverejná úhrada navrhovaná DR je pre balenie lieku 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x4 ml/40 mg (liek.inj.skl.) je ■■■ € a pre balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x10 ml/100 mg (liek.inj.skl.) je ■■■ € [2].

Na základe mechanizmu účinku nezávislého na mutáciách EMA pri registrácii lieku Opdivo nepovažovala za vhodné obmedzenie indikácie podľa histologického podtypu, berúc do úvahy zriedkavosť iných subtypov RCC [38]. NICE odporučil NIV ako možnosť liečby dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe, bez špecifikácie histologického podtypu, výkonnostného stavu a pod. NIV je hradený v Anglicku so zľavou, ktorá nie je verejná [27]. V Českej republike je liek Opdivo v predmetnej indikácii hradený z VZP s indikačným obmedzením úhrady na svetlobunkový renálny karcinóm, pacientov s výkonnostným stavom 0 - 1 podľa ECOG a ďalšími podmienkami úhrady [28]. Kanadská skupina pre hodnotenia onkologických liekov (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) v hodnotení pre Kanadskú agentúru pre liečivá a technológie v zdravotníctve (Canada's Drug and Health technology Agency, CADTH) generalizovala výsledky CheckMate 025 na populáciu pacientov s nesvetlobunkovou histológiou a pacientov s horším výkonnostným stavom a odporučila liečbu NIV u tejto populácie [29].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [2]

Predpokladaným prínosom je spomalenie rastu nádoru, zlepšenie ORR, PFS a OS v porovnaní s komparátormi. DR požaduje kategorizáciu v monoterapii v 2. a 3. línii na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek. Očakáva, že NIV čiastočne nahradí všetkých ostatných komparátorov v 2. a 3. línii.

Klinický odborník A považuje NIV za liečivo s významným klinickým prínosom v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti. Za klinicky významnú odpoveď považuje zlepšenie prežívania nad 3 mesiace.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Monoterapia NIV preukázala v klinickom skúšaní CheckMate 025 na základe predbežnej analýzy (mediánová dĺžka sledovania 18 mesiacov) klinicky aj štatisticky relevantný prínos v porovnaní s EVE v predĺžení mediánu celkového prežívania (primárny ukazovateľ) o 5,4 mesiaca u pacientov so svetlobunkovým RCC. Dlhodobé sledovanie pacientov štúdie CheckMate 025 (mediánová dĺžka sledovania 72 mesiacov) potvrdzuje zachovanie OS prínosu (predĺženie mediánu OS o 6,1 mesiaca), napriek tomu, že dlhodobé výsledky sú menej isté vzhľadom na umožnený crossover pacientov z ramena EVE na liečbu NIV, čo by mohlo zvýhodniť výsledky EVE ramena. 5-ročná miera prežívania bola 26% (95% CI 21%-30%) pre NIV a 18% (95% CI 14%-22%) pre EVE.

Pozorovaný medián PFS bol podobný medzi ramenami NIV a EVE. Prínos NIV z hľadiska PFS bol v štúdiu pozorovaný oneskorene, po 6 mesiacoch, kde došlo k separácii K-M kriviek. NIV dosiahol oproti EVE lepšie výsledky v ďalších parametroch morbidity (kvalita života, ORR), pri interpretácii sekundárnych ukazovateľov je potrebná opatrnosť vzhľadom na riziko bias vyvstávajúce z nezaslepeného dizajnu štúdie. Z hľadiska bezpečnosti výsledky poukazujú na lepšiu tolerovateľnosť liečby NIV oproti EVE, do úvahy je potrebné brať odlišný charakter nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou NIV (imunitne podmienené reakcie a infúzne reakcie).

Prínos pre pacientov s iným ako svetlobunkovým typom RCC a pacientov s výkonnostným stavom <70% podľa Karnofského (=ECOG 0-1) nebol preukázaný, keďže títo pacienti boli zo štúdie CheckMate 025 vylúčení.

Vzhľadom na absenciu údajov pre relevantné priame alebo nepriame porovnanie účinnosti a bezpečnosti NIV so SUN a PAZ akceptujeme po konzultácii s klinickým odborníkom predpoklad rovnakej účinnosti týchto komparátorov ako EVE, aj keď je tento predpoklad spojený s neistotou.

Nepriame porovnanie NIV voči SOR podľa DR predloženej meta-analýzy (NMA 2) preukazuje zlepšenie v ukazovateľoch OS a PFS, rozdiely sú štatisticky významné iba pre ukazovateľ PFS. Porovnanie kvality života nie je k dispozícii, NMA 2 ho nezahŕňa. Bezpečnostné výsledky vybraných nežiaducich udalostí pri nepriamom porovnaní NIV a SOR na základe NMA 2 sú nejednoznačné a štatisticky nevýznamné. Pre viaceré limitácie predloženej sieťovej analýzy sú uvedené výsledky spojené s neistotou.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

OS je čas od randomizácie pacienta do štúdie po jeho smrť z akejkoľvek príčiny.

PFS je čas od randomizácie pacienta do štúdie do progresie ochorenia alebo smrti. Progresia ochorenia je definovaná (investigátorom) pomocou rádiologických kritérií RECIST 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch). Za progresiu ochorenia je považované zväčšenie veľkostí súčtu meraných lézií o 20%, najmenej o 5mm oproti najmenej hodnote v priebehu liečby hodnotenou intervenciou. [30]

ORR je podiel pacientov, ktorí dosiahli v období sledovania kompletnú, alebo čiastočnú remisiu ochorenia.

Kvalita života – špecificky meraná pomocou dotazníka FKSI-DRS a všeobecná kvalita života meraná pomocou EQ-5D.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Opis štúdií

CheckMate 025 [2, 31, 32]

Randomizované, nezaslepené (open label), klinické skúšanie fázy III, ktoré hodnotilo účinnosť a bezpečnosť nivolumabu v porovnaní s everolimom u pacientov s pokročilým svetlobunkovým RCC predliečených 1 až 2 líniami antiangiogénnej terapie (TKI). Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na monoterapiu NIV (n=410), 3 mg/kg každé dva týždne i.v. alebo everolimom (n=411), 10 mg raz denne perorálne až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Pacienti mohli pokračovať v liečbe po progresii ak bol investigátorom identifikovaný klinický prínos a profil nežiaducich udalostí bol akceptovateľný. 44% pacientov z ramena s NIV a 46% pacientov z ramena s EVE dostávalo liečbu aj po progresii ochorenia.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo OS, medzi sekundárne koncové ukazovatele patrilo ORR, PFS, parametre bezpečnosti a i. Klinické skúšanie prebiehalo v 168 centrách v rôznych krajinách sveta, Slovensko sa štúdie nezúčastnilo. Randomizácia bola stratifikovaná podľa regiónu (USA/Kanada, Západná Európa a zvyšok sveta), MSKCC prognostickej rizikovej skupiny (dobrá, stredná, zlá) a počtu predchádzajúcich antiangiogénnych liečených režimov (1 alebo 2), v štúdiu boli uvedené inhibítory tyrozínkinázy – sunitinib, pazopanib, axitinib.

Nepriame porovnanie – NMA

Za relevantné komparátory sú považované okrem EVE aj SOR, SUN a PAZ. Pre porovnanie NIV a uvedených komparátorov neboli identifikované priame porovnania v klinických štúdiách. DR na dôkaz voči SOR predložil dve sieťové meta-analýzy (NMA): NMA 1 (publikácia Amzal et al., 2017) [33] a neverejnú NMA 2 poskytnutú DR v rámci odpovede na výzvu č. 1 [2]. Obe NMA sme vyhodnotili podľa ISPOR dotazníka hodnotenia kvality pre nepriame porovnanie, dotazník je súčasťou príloh (časť 9.6). V časti 4.2.3 a 4.2.4 uvádzame na základe vyhodnotenia validity (časť 4.4.2) iba výsledky z NMA 2.

Predložený neverejný systematický prehľad literatúry a NMA 2 sa zaoberá porovnaním intervencií v druhej línii liečby pokročilého RCC, pričom NMA 2 reportuje komparatívne výsledky pre OS, PFS a bezpečnosť. Vstupné dáta pre NIV pochádzajú z klinického skúšania CheckMate 025 (NIV vs EVE) pri mediánovej dĺžke sledovania 72 mesiacov. Ako relevantná štúdia pre SOR je uvádzaná štúdia TARGET (SOR vs placebo) [34]. Pre porovnanie NIV a SOR boli v rámci siete spojené štúdie CheckMate 025 a TARGET cez štúdiu RECORD-1 (EVE vs placebo/BSC) [35].

Priame alebo nepriame porovnania so SUN alebo PAZ nie sú dostupné, DR popisuje nedostatok dôkazov v literatúre ohľadom použitia týchto liečiv v 2. línii liečby.

Opis populácie [2, 31, 32]

Do štúdie CheckMate 025 boli zaradení dospelí pacienti s pokročilým alebo metastatickým svetlobunkovým (histologicky potvrdeným) RCC, ktorí mali progresiu ochorenia počas alebo po liečbe 1 alebo 2 režimami TKI. Pacienti nemohli mať dokopy viac ako 3 predchádzajúce systémové terapie, pričom predchádzajúca terapia

nemohla byť everolimus. Pacienti taktiež museli mať stav výkonnosti podľa Karnofského >70% (zodpovedá ECOG 0-1). V tejto štúdii boli pacienti zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore.

Zo skúšania boli vyradení pacienti s metastázami v CNS (aj v anamnéze), pacienti s predchádzajúcou terapiou mTOR inhibítorom alebo s ochorením vyžadujúcim liečbu glukokortikoidmi.

Základné charakteristiky pacientov v štúdii CheckMate 025 sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Prehľad základných demografických a klinických charakteristík pacientov v štúdii CheckMate 025

Charakteristika	Nivolumab (n=410)	Everolimus (n=411)
Medián veku (rozsah) – v rokoch	62 (23-88)	62 (18-86)
Zastúpenie mužov/žien (%)	77/23	74/26
Rasa (v %):		
belosi	86	89
aziati	10	8
černosi	1	1
iná rasa	3	2
Prognostická riziková skupina podľa MSKCC (%):		
Dobrá	35	36
Stredná	49	49
Zlá	16	15
Výkonnostný stav podľa Karnofského (%):		
<70	<1	<1
70	5	7
80	27	28
90	37	32
100	31	33
Metastázy, lokalizácia (%):		
Pľúca	68	66
Pečeň	24	21
Kosti	19	17
Predchádzajúca nefrektómia (%)		
Áno	89	87
Nie	11	13
Počet predchádzajúcich režimov antiangiogénnej liečby pokročilého RCC (%)		
1	72	72
2	28	28
Predchádzajúca liečba (%)		
Sunitinibom	60	59
Pazopanibom	29	32
Axitinibom	12	12

Zdroj: [31, 32]

4.2.3. Výsledky v ukazovateľoch mortality (D0001)

Výsledky NIV v porovnaní s EVE [31, 32]

Vopred špecifikovaná predbežná analýza primárneho koncového ukazovateľa bola vykonaná po 398 úmrtiach (70% z celkového počtu OS udalostí potrebných na finálnu analýzu). Medián OS pacientov v štúdii bol pri mediánovej dĺžke sledovania 18 mesiacov pre NIV 25 mesiacov (95% CI 21,8 – NA) a pre EVE 19,6 mesiacov (95% CI 17,6 – 23,1). Pomer rizík (z angl. hazard ratio, HR) bol 0,73 (98,25% CI 0,57 – 0,93, p=0,002). Pozorované predĺženie mediánu OS pre NIV oproti EVE je teda 5,4 mesiaca.

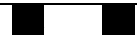
Na základe predbežnej analýzy nezávislá komisia dospela k záveru, že štúdia dosiahla štatisticky významných výsledkov pre celkové prežívanie a štúdia bola predčasne ukončená sponzorom. Následne bol umožnený crossover – pacienti v ramene s EVE mohli prejsť na liečbu NIV, ak splnili určité kritériá (splnenie laboratórných parametrov, vhodný bezpečnostný profil a pod.). 65 (16,4%) pacientov prešlo z EVE ramena na NIV.

Aktualizované výsledky z dlhodobého sledovania pacientov v CheckMate 025 štúdií (dĺžka mediánového sledovania 72 mesiacov) poukazujú na pretrvávajúci prínos v predĺžení OS pre NIV oproti EVE (HR 0,73, 95% CI 0,62-0,85, $p < 0,0001$). Aktualizovaný 27 medián OS pre NIV bol 25,8 mesiacov (95% CI 22,2-29,8) a 19,7 mesiacov pre EVE (95% CI 17,6-22,1), pozorované predĺženie mediánu OS pre NIV oproti EVE je teda 6,1 mesiaca. 5-ročná miera prežitia bola 26% (95% CI 21%-30%) pre NIV a 18% (95% CI 14%-22%) pre EVE.

Výsledky v porovnaní s ostatnými komparátormi

DR uviedol porovnanie jednotlivých komparátorov (SUN, PAZ, SOR) oproti EVE cez OS HR z dôvodu naviazania krivky celkového prežívania pre ostatné komparátory v modeli na krivku celkového prežívania pre EVE cez HR. Výsledky pre porovnanie SOR oproti EVE vychádzajú z NMA 2 a sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Výsledky pre jednotlivé komparátory v porovnaní s EVE v ukazovateli mortalita




Komp. vs EVE	OS HR (95% CrI)	Zdroj
Sunitinib	1	Predpoklad rovnakej účinnosti ako everolimus
Pazopanib	1	Predpoklad rovnakej účinnosti ako everolimus
Sorafenib		Základný scenár vyplývajúci z NMA 2 dodanej v rámci odpovede na výzvu č.1 Alternatíva A (analýza senzitivity), z NMA 2 Alternatíva B (analýza senzitivity), z NMA 2

Zdroj: [2]

V neverejnom systematickom prehľade poskytnutom DR v rámci odpovede na výzvu č.1 bolo identifikovaných 7 štúdií s PAZ alebo SUN, ani jedna však nemohla byť zaradená do NMA 2 z dôvodu odlišného dizajnu, prítomného crossoveru, limitovaných informácií a pod. DR teda predpokladá rovnakú účinnosť pre liečbu SUN a PAZ ako pre liečbu EVE (OS HR=1), čo DR zdôvodňuje nedostupnosťou priamych alebo nepriamych porovnaní so SUN a PAZ a nedostatkom relevantných údajov. Tento predpoklad bol v pôvodnom podaní podložený krátkym prehľadom klinických štúdií.

Predložená NMA 2 uvádza aj porovnanie NIV voči SOR, výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 8). Na základe NMA 2 NIV dosiahol zlepšenie prežívania v porovnaní so SOR, rozdiely nie sú štatisticky signifikantné v žiadnom scenári.

Tabuľka 8: Výsledky NMA 2 - NIV v porovnaní so SOR v ukazovateli mortalita

	Typ porovnania	NIV vs SOR
OS HR (95% CrI)	NMA 2 základný scenár	
	NMA 2 - analýza senzitivity 1	
	NMA 2 - analýza senzitivity 2	

Zdroj: [2]

4.2.4. Výsledky v ukazovateľoch morbidít (D0005, D0006, D0011)

Výsledky NIV v porovnaní s EVE [31, 32]

Štúdia CheckMate 025 preukázala podobné mediánové výsledky v investigátorom hodnoteným PFS medzi NIV a EVE (viď Tabuľka 9). K separácii K-M kriviek došlo oneskorene, po 6 mesiacoch v prospech NIV. Miera 5-ročného PFS bola v ramene s NIV 5% a v ramene s EVE 1%.

Investigátorom vyhodnotený ORR dosiahol 25% pre NIV a 5% pre EVE (OR 5,98, 95% CI 3,68-9,72, $p < 0,001$). Aktualizované ORR pri mediánovej dĺžke sledovania 72 mesiacov bolo 22,9% pre NIV a 4,1% pre EVE (OR 6,86, 95% CI 4,01-11,74, $p < 0,001$).

Podrobnosti výsledkov pre jednotlivé ukazovatele sú reportované v tabuľke nižšie (Tabuľka 9).

Tabuľka 9: Výsledky klinického skúšania CheckMate 025 v ukazovateľoch morbidity

	Nivolumab (n=410)	Everolimus (n=411)
Medián PFS (95% CI), mediánová dĺžka sledovania 18 mesiacov	4,6 mes. (3,7-5,4)	4,4 mes. (3,7-5,5)
	HR= 0,88 (95% CI 0,75-1,03, p=0,11)	
Aktualizovaný medián PFS z dlhodobého sledovania (95% CI)	4,2 mes. (3,7-5,4)	4,5 (3,7-5,5)
	HR=0,84 (95% CI 0,72-0,99, p=0,0331)	
ORR, mediánová dĺžka sledovania 18 mesiacov	25%	5%
	OR 5,98 (95% CI 3,68-9,72, p<0,001)	
Úplná odpoveď	1%	<1%
Čiastočná odpoveď	24%	5%
Aktualizované ORR z dlhodobého sledovania	22,9%	4,1%
	OR 6,86 (95% CI 4,01-11,74, p<0,001)	
Úplná odpoveď	1%	0,5%
Čiastočná odpoveď	22,0%	3,6%

Zdroj: [31, 32]

Výsledky v porovnaní s ostatnými komparátormi

Podobne ako pri OS, DR uviedol pre ukazovateľ PFS porovnanie jednotlivých komparátorov oproti everolimu cez hodnoty HR. Jednotlivé výsledky pre ukazovateľ morbidita sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 10). Predpoklad rovnakej účinnosti SUN a PAZ je odôvodnený rovnako ako pri ukazovateli OS nedostupnosťou údajov.

Tabuľka 10: Výsledky pre jednotlivé komparátory v porovnaní s EVE v ukazovateli morbidita

Komp. vs EVE	PFS HR (95% CrI)	Zdroj
Sunitinib	1	Predpoklad rovnakej účinnosti ako everolimus
Pazopanib	1	Predpoklad rovnakej účinnosti ako everolimus
Sorafenib	■	NMA 2 dodaná DR v rámci odpovede na výzvu

Zdroj: [2]

NIV dosiahol v porovnaní so SOR na základe výsledkov NMA 2 štatisticky významné zlepšenie PFS, HR = 0,55 (95% CI, 0,38 – 0,79).

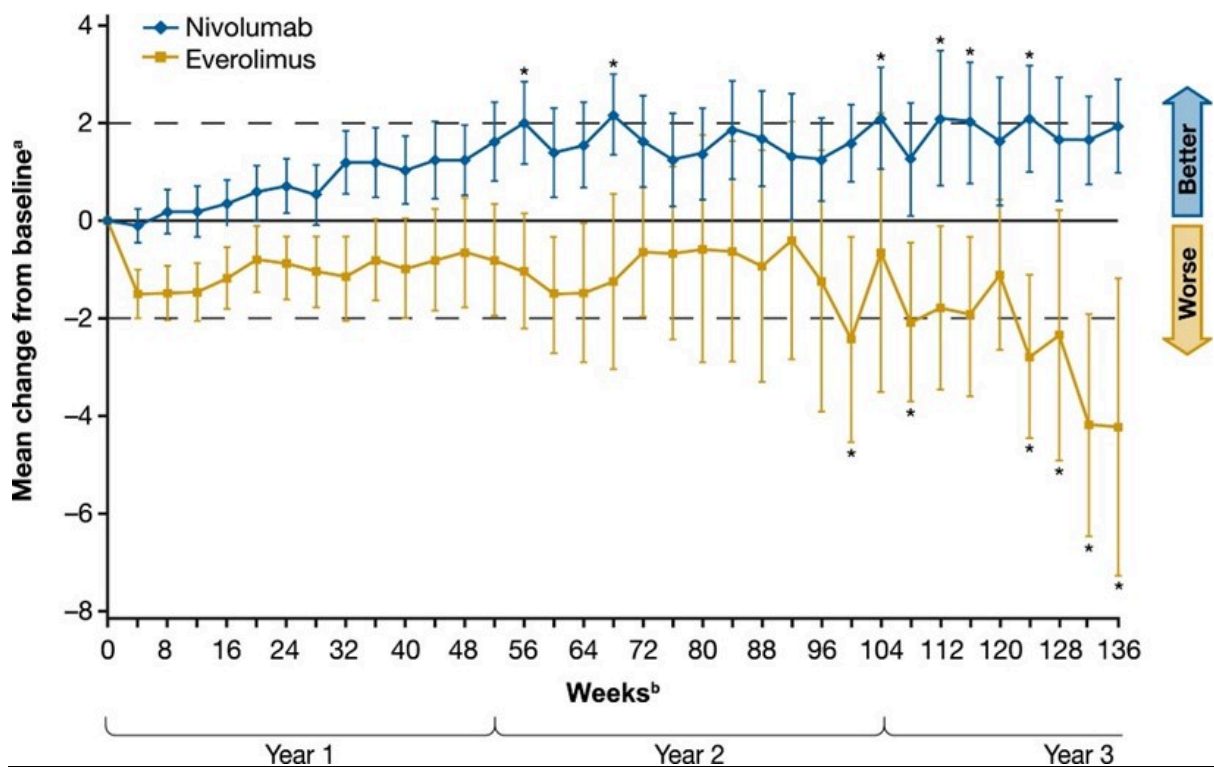
4.2.5. Kvalita života (D0012, D0013)

Výsledky NIV v porovnaní s EVE - Štúdia CheckMate 025 [2, 31, 32]

Kvalita života bola hodnotená v štúdiu CheckMate 025 podľa FKSI-DRS skórovacieho algoritmu s využitím dotazníka obsahujúceho 9 otázok ohľadom špecifických príznakov ochorenia. Výsledné skóre dotazníka môže byť od 0 (najhoršie príznaky) až po 36 (najlepšie skóre, bez príznakov). Hodnotenie bolo vykonané pri zahájení liečby (základné skóre) a následne každé 4 týždne. V priebehu štúdie postupne klesal počet vyplnených dotazníkov, boli však pozorované rozdiely v kvalite života medzi ramenami. Kvalita života sa u pacientov liečených NIV v priebehu času liečby zvyšovala a bola vyššia ako u pacientov liečených EVE (Obrázok 2).

Zdravotný stav pacientov bol podľa protokolu hodnotený aj pomocou EQ-5D dotazníkov pre účel ekonomických analýz [36]. Výsledky zo štúdie pre EQ-5D neboli reportované.

Obrázok 2: Kvalita života v štúdiu CheckMate 025



Zdroj: [2]

Výsledky v porovnaní s ostatnými komparátormi [2]

DR nepredložil porovnanie NIV s komparátormi (SUN, PAZ, SOR) v ukazovateľoch kvality života, ani porovnanie komparátorov s EVE. DR predpokladá v modeli rovnakú kvalitu života pri užívaní komparátorov PAZ, SOR a SUN ako pri EVE.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4 a 5

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahnuté klinické štúdie

Bezpečnosť NIV v porovnaní s EVE bola hodnotená na základe klinickej štúdie CheckMate 025, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.2. Porovnanie bezpečnosti NIV voči SOR bolo hodnotené na základe NMA 2, ktorá je tiež bližšie popísaná v podkapitole 4.2.2.

4.3.3. Výsledky komparatívnej bezpečnosti (C0008)

Výsledky NIV v porovnaní s EVE [31]

Medián trvania liečby v štúdiu CheckMate 025 bol 5,5 mesiaca u pacientov liečených NIV a 3,7 mesiaca u pacientov liečených EVE. Celkový výskyt nežiaducich udalostí bol porovnateľný v oboch skupinách (80,5% vs 88,9%). Výskyt nežiaducich udalostí stupňa 3 a 4 bol nižší v ramene s NIV (21,4%) ako s EVE (36,8%). Prehľad najčastejších

nežiaducich udalostí spojených s liečbou je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 11). Nežiaduce udalosti, ktoré viedli k ukončeniu liečby boli pozorované u 9,6% pacientov na NIV a 13% pacientov liečených EVE. Neboli hlásené žiadne úmrtia súvisiace s liečbou v ramene s NIV, dve úmrtia boli hlásené v ramene s EVE. Pacienti, ktorí prešli na NIV z EVE ramena boli liečení NIV mediánovo 8,8 mesiaca (95%CI, 6,5-11,4), pričom nežiaduce udalosti boli hlásené u 83% pacientov (stupeň 3 a 4 u 13,8% pacientov).

Tabuľka 11: Prehľad výskytu nežiaducich udalostí spojených s liečbou hlásených u viac ako 10% pacientov v štúdiu CheckMate 025 (najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti stupňa 3 a 4 pre jednotlivé liečivá sú vyznačené boldom)

Nežiaduca udalosť (AE)	Nivolumab (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Všetky stupne	Stupne 3 a 4	Všetky stupne	Stupne 3 a 4
Všetky AE	80,5%	21,4%	88,9%	36,8%
Únava	35%	3%	35%	3%
Stomatitída	3%	0%	30%	4%
Anémia	8%	2%	24%	9%
Hnačka	14%	1%	21%	1%
Znížená chuť do jedla	12%	0%	21%	1%
Vyrážka	11%	<1%	20%	<1%
Kašeľ	9%	0%	19%	0%
Zápal slizníc	3%	0%	19%	3%
Nausea	15%	<1%	17%	<1%
Hypertriglyceridémia	2%	0%	16%	5%
Pneumonitída	5%	2%	14%	3%
Periférny edém	5%	0%	14%	<1%
Dyspnoe	8%	<1%	13%	<1%
Hyperglykémia	1%	1%	13%	4%
Epistaxa	<1%	0%	11%	0%
Pruritus	16%	<1%	10%	0%
Porucha chuti	1%	0%	9%	0%

Zdroj: [31]

Výsledky v porovnaní s ostatnými komparátormi

NIV nebol v rámci klinických skúšaní priamo porovnávaný so SUN, PAZ alebo SOR v príslušnej indikácii a línii. DR pre účel porovnania predložil NMA 2, ktorá zahŕňa porovnanie bezpečnostných výsledkov medzi NIV a SOR, porovnanie so SUN alebo PAZ nie je k dispozícii. V NMA 2 boli zahrnuté štúdie reportujúce nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, ktoré sa vyskytovali s frekvenciou 5% a viac – nauzea, hnačka, vracanie a únava. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 12) cez pomer rizík (risk ratio, RR). Rozdiely nie sú štatisticky významné.

Tabuľka 12: NMA 2 komparatívne výsledky bezpečnosti NIV vs SOR

Porovnanie NIV vs SOR	Všetky stupne	Stupne 3 a 4
	RR (95% CrI)	RR (95% CrI)
Nauzea	■	■
Hnačka	■	■
Vracanie	■	■
Únava	■	■

Zdroj: [2]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [19, 37]

NIV je intravenózne podávaná monoklonálna protilátka, ktorá so sebou nesie riziko infúzných ako aj imunitne podmienených nežiaducich reakcií. Infúzia je pripravovaná a podávaná v prostredí špecializovaného pracoviska, riziko chýb pri príprave a administrácii je tomto prípade na zdravotníckom pracovníkovi. Komparátor EVE (ako aj SUN, SOR, PAZ) je perorálna terapia, ktorú si pacient administruje sám, čo tiež predstavuje určité riziko z hľadiska chýb v liečbe a tým aj potencionálnych nežiaducich účinkov.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Výsledky štúdie CheckMate 025 na základe vopred definovanej predbežnej analýzy (mediánová dĺžka sledovania 18 mesiacov) potvrdzujú prínos monoterapie NIV v porovnaní s EVE v štatisticky aj klinicky významnom predĺžení celkového prežívania, mediánovo o 5,4 mesiaca. Prínos OS sa pozoroval bez ohľadu na hladinu expície PD-L1 v nádore. Dáta z predbežnej analýzy boli aktualizované o dodatočné sledovanie pacientov (mediánová dĺžka sledovania 72 mesiacov), kde bol umožnený crossover pacientov z ramena EVE na liečbu NIV. Interpretácia dlhodobých výsledkov je vzhľadom na umožnený crossover pacientov menej istá, crossover by mohol v tomto prípade zvýhodniť výsledky EVE ramena. Dáta z dlhodobého sledovania však potvrdzujú prínos z hľadiska predĺženia OS pre NIV oproti EVE (predĺženie mediánu OS o 6,1 mesiaca). 5-ročná miera prežívania bola 26% (95% CI 21%-30%) pre NIV a 18% (95% CI 14%-22%) pre EVE.

Medián PFS bol podobný medzi ramenami NIV a EVE. Rozdiely medzi ramenami z mediánovej dĺžky sledovania 18 mesiacov pre PFS sú štatisticky nesignifikantné (HR= 0,88 (95% CI 0,75-1,03, p=0,11), aktualizované dáta mediánu PFS z dlhodobého sledovania ukazujú na štatisticky významný prínos (HR=0,84 (95% CI 0,72-0,99, p=.0331). Prínos NIV z hľadiska PFS bol v štúdiu pozorovaný oneskorene, po 6 mesiacoch, kde došlo k separácii K-M kriviek, čo by mohlo byť vysvetlené oneskoreným účinkom NIV. PFS bol definovaný ako sekundárny ukazovateľ a v štúdiu bol preukázaný prínos NIV v primárnom ukazovateli OS, čo považujeme za kľúčové. Miera objektívnej odpovede (ORR) determinovaná investigátorom bola vyššia v ramene s NIV oproti ramenu s EVE (25% vs 5% a 22,9% vs 4,1%, Tabuľka 9).

Kvalita života pacientov na NIV bola na základe výsledkov štúdie významne lepšia na základe FKSI-DRS skórovacieho systému a vyšší počet pacientov dosiahol významné zlepšenie symptómov na liečbe NIV oproti EVE. Dáta týkajúce sa kvality života je však potrebné interpretovať s opatrnosťou vzhľadom na nezaslepený dizajn štúdie CheckMate 025, klesajúci trend vyplnenia dotazníkov a subjektivnosť tohto ukazovateľa [38].

Celkový bezpečnostný profil vyznieva na základe výsledkov štúdie priaznivo pre NIV oproti liečbe EVE. V štúdiu bol zaznamenaný nižší výskyt nežiaducich udalostí stupňa 3 a 4 spojených s liečbou NIV v porovnaní s EVE (21% vs 37%). Na základe údajov z CheckMate 025 je NIV pacientmi vo všeobecnosti relatívne dobre tolerovaný, do úvahy je potrebné brať odlišný charakter nežiaducich účinkov súvisiacich s imunoterapiou (imunitne podmienené reakcie a infúzne reakcie) [37].

Priame porovnania NIV a ostatných komparátorov (SUN, PAZ a SOR) nie sú k dispozícii. DR pre nedostupnosť údajov a priamych alebo nepriamych porovnaní so SUN a PAZ predpokladá porovnateľnú účinnosť týchto liečiv ako má EVE (v ukazovateľoch OS aj PFS). Po konzultácii s klinickým odborníkom tento predpoklad akceptujeme, je však

spojený s neistotou kvôli absencii komparatívnych údajov. Nepriame porovnanie NIV voči SOR podľa DR predloženej meta-analýzy (NMA 2) preukazuje zlepšenie OS, rozdiely nie sú štatisticky významné v žiadnom scenári. V ukazovateli PFS NIV dosiahol na základe NMA 2 štatisticky významné zlepšenie oproti SOR. Porovnanie kvality života nie je k dispozícii, NMA 2 ho nezahŕňa. Bezpečnostné výsledky vybraných nežiaducich udalostí pri porovnaní NIV a SOR na základe NMA 2 sú nejednoznačné a rozdiely sú štatisticky nevýznamné. Neistotu a riziko bias vo výsledkoch porovnaní z NMA 2 vytvárajú významné limitácie tejto analýzy ako je variabilita charakteristík pacientov v štúdiách, rôznosť liečby po progresii, rôzny počet a typ predchádzajúcej liečby, vplyv cross-overu a i.

V predloženej farmako-ekonomickom modeli sú krivky OS a PFS pre komparátorov (SUN, PAZ, SOR) naviazané na krivku EVE cez HR, preto v častiach 4.2.3 a 4.2.4 reportujeme aj výsledky porovnania SOR voči EVE. DR predložil na základe NMA 2 viacero scenárov s rôznymi hodnotami HR OS pre SOR voči EVE (viď Tabuľka 7). Pre OS považujeme za preferovanú hodnotu ■ (Alternatíva A), keďže pri tejto alternatíve bol použité cenzorované dáta pri štúdiách umožňujúcich cross-over po progresii ochorenia. Túto hodnotu používame aj vo farmako-ekonomickom modelovaní (pozri časť 5.2.3.)

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinické skúšanie CheckMate 025 [39, 40, 38]

Randomizované klinické skúšanie CheckMate 025 je podľa NIHO považované za vhodné na zhodnotenie prínosu liečby NIV voči komparátoru EVE. Kvalita dôkazov je pomerne vysoká. NICE považuje kvalitu štúdie CheckMate 025 za dostatočnú, randomizácia prebehla podľa vyhovujúcich metód a liečebné ramená boli podobné v základných charakteristikách. Podobný bol aj počet pacientov v jednotlivých ramenách, ktorí ukončili liečbu. Analýza bola vykonaná na základe „Intention-to-treat“ (ITT, zámer liečiť), hodnotení boli teda všetci randomizovaní pacienti.

Riziko bias vyvstáva z nezaslepenosti štúdie, čo nemá vplyv na parameter OS (ktorý je objektívny), ale môže mať vplyv na výsledky subjektívnych sekundárnych ukazovateľov reportovaných pacientom (kvalita života) alebo investigátorom (PFS). Keďže v štúdii bolo vykonané hodnotenie PFS a ORR investigátorom podľa RECIST kritérií a nie nezávislou komisiou, a štúdia nebola zaslepená, EMA poukázala na vysoké riziko bias ovplyvňujúce PFS. EMA to však nepovažovala za problematické vzhľadom na významné výsledky primárneho ukazovateľa OS [38].

IQWiG vo svojom publikovanom hodnotení z roku 2016 považuje riziko bias na úrovni štúdie za nízke a vysoké na úrovni výsledkov s výnimkou OS. NICE považoval dáta o prežití zo štúdie CheckMate 025 za nezrelé (pri mediáne sledovania 18 mesiacov) a spojené s neistotou pri odhadovaní dlhodobého prínosu. NICE v hodnotení identifikoval riziko bias týkajúce sa následnej liečby (vrátane liečby TKI alebo EVE), ktorá bola povolená v oboch ramenách štúdie. Použitie následnej liečby bolo pravdepodobne rozličné medzi ramenami, čo mohlo ovplyvniť výsledky, avšak nie je jasné akým spôsobom (či v prospech NIV alebo EVE).

NICE ako aj IQWiG vo svojom hodnotení vychádzal z dát z predbežnej analýzy štúdie.

Nepriame porovnanie NIV a ostatných komparátorov (NMA)

Pri NMA 1 (Amzal et al., 2017) [33] aj NMA 2 [2] sa autori snažili zahrnúť všetky relevantné RCT. Nie je zrejmé, že by do analýz boli zahrnuté štúdie s nízkou kvalitou, vrátane selektívneho reportovania ich výsledkov. Štúdie v oboch NMA tvoria pre relevantné intervencie spojitú sieť. V oboch NMA boli identifikované modifikátory účinku liečiv (napr. počet a typ predchádzajúcej terapie, prognostické skóre a pod.).

NMA 1 ako aj NMA 2 nepoužíva naivné porovnania, randomizácia v štúdiách je zachovaná. V oboch NMA nie je jasné použitie metód na minimalizáciu nezrovnalostí a nerovnováhy v distribúcii modifikátorov liečebného účinku medzi štúdiami. Obe NMA používajú model fixného efektu. NMA 1 neposkytuje jasné zdôvodnenie použitia modelu fixného efektu, NMA 2 použitie typu modelu nezdôvodňuje.

Obe NMA obsahujú graficky znázornenú sieť štúdií s ich popisom a reportujú výsledky jednotlivých štúdií oddelene od výsledkov NMA. NMA 1 zobrazuje výsledky pre všetky liečivá vo vzťahu k sebe navzájom. NMA 2 obsahuje porovnanie výsledkov iba pre NIV vs komparátor a EVE vs komparátor, čo považujeme vzhľadom na kontext a potreby hodnotenia dostatočné. Obe NMA reportujú 95% interval spoľahlivosti. Analýzy nereportujú hierarchiu intervencií na základe výsledkov. V oboch NMA nebola vykonaná analýza podskupín a nie je jasné, či bola vykonaná

meta regresia s vopred špecifikovanými nezávislými premennými. V oboch prípadoch nie je jasne popisovaný vplyv dôležitých charakteristík pacientov na výsledky. Interpretácia a závery jednotlivých NMA sa zdajú byť v súlade s výsledkami.

Sponzorom NMA 1 je Ipsen Pharma SAS. [REDACTED] Konflikt záujmov je nejasný.

Kompletné zhodnotenie vyššie uvedených NMA podľa dotazníka ISPOR je dostupné v prílohe (pozri časť 9.6).

Externá validita

Klinické skúšanie CheckMate 025

NIHO považuje externú validitu štúdie vo všeobecnosti za dostatočnú, populácia a charakteristiky pacientov v štúdiu CheckMate 025 sú podobné pacientom v slovenskom kontexte. V štúdiu však boli na základe inklúzných kritérií zahrnutí iba pacienti so svetlobunkovým RCC, ktorí mali zároveň výkonnostný stav podľa Karnofského viac ako 70% (=ECOG 0-1). [32] Na základe DR navrhovaného indikačného obmedzenia (ktoré tieto kritériá nezahŕňa) by mohla byť v slovenskej klinickej praxi NIV liečená širšia skupina pacientov, ako bola v klinickom skúšaní. Prínos pre skupinu pacientov s iným ako svetlobunkovým podtypom RCC nebol preukázaný, keďže títo pacienti neboli zahrnutí v štúdiu CheckMate 025.

Z klinického skúšania boli na základe exklúzných kritérií vylúčení aj pacienti s metastázami v CNS, predchádzajúcou liečbou mTOR inhibítorom, pacienti na liečbe kortikoidmi alebo pacienti s určitými komorbiditami (napr. autoimunitné ochorenie). Títo pacienti by mohli byť liečení v klinickej praxi a mohli by mať z dôvodu komorbidít odlišnú odpoveď na liečbu, ako bolo pozorované v štúdiu.

Nepriame porovnanie NIV a ostatných komparátorov (NMA)

NMA 1 (Amzal et al., 2017) [33] ako aj NMA 2 [2] zahŕňajú štúdie u pacientov s pokročilým RCC liečených v 2. a ďalšej línii, populácia je relevantná pre hodnotenie. Validitu NMA sme hodnotili v kontexte porovnania NIV (prípadne EVE) so SOR, obe NMA tieto porovnané intervencie zahŕňajú. NMA 1 popisuje výsledky iba pre ukazovatele účinnosti (OS a PFS), pričom NMA 2 poskytuje okrem výsledkov pre účinnosť aj výsledky pre komparatívnu bezpečnosť. Obe NMA sa nezaoberali kvalitou života.

Keďže NMA 2 reportuje aj výsledky komparatívnej bezpečnosti a obsahuje novšie údaje z klinického skúšania CheckMate 025 (dáta z mediánovo 72 mesačného sledovania) na rozdiel od NMA 1, uvádzame v hodnotení iba výsledky z NMA 2.

Kompletné zhodnotenie vyššie uvedených NMA podľa dotazníka ISPOR je dostupné v prílohe (pozri časť 9.6).

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Neboli identifikované ďalšie štúdie monoterapie NIV s relevantnými komparátormi v príslušnej indikácii, ktorých výsledky boli v čase hodnotenia nedostupné.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Zmena sa týkala typu dotazníkov použitých v klinickom skúšaní CheckMate 025 na meranie kvality života – dotazník EORTC QLQ-C30 uvedený v pôvodnom PICO v projektovom protokole bol zamenený za dotazníky FKSI-DRS a EQ-5D. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

NIV preukázal klinický prínos voči štandardu liečby, a to konkrétne komparátorom EVE (prírastok QALY ■■■), SUN (■■■), PAZ (■■■) a SOR (■■■), kategorizovanie lieku Opdivo by predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s RCC na Slovensku.

NIV pri požadovanej výške úhrady nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti. NIV dosahuje najvyšší ICUR voči EVE vo výške **115 478 eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je 54 127,60 € eur / 1 QALY. Aby liek Opdivo bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x4 ml/40 mg môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 455,81 eur. Nákladovo efektívna úhrada pre balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x10 ml/100 mg môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1187,35 eur.

Výsledok je spojený s vysokou mierou neistoty, najmä z dôvodu extrapolácie starších dát o OS, PFS a TTD, z dôvodu nepredpokladania postupného vyprchania prínosu NIV, chýbajúcich údajoch o parametrizácii OS a použitia vyššej kvality života u pacientov po progresii ochorenia liečených NIV. Odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie 40 mg na úrovni ■■■eur a za balenie 100 mg ■■■eur.

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

DR predložil ako súčasť žiadosti ekonomický model založený na výsledkoch klinického skúšania CheckMate 025 pri mediánovej dĺžke sledovania 33,6 mesiaca (publikácia Plimack et al., 2016) [2]. DR bol vyzvaný na aktualizáciu farmako-ekonomického modelu v súlade s najnovšími údajmi CheckMate 025 z mediánovej dĺžky sledovania 72 mesiacov (výzva č. 2). V odpovedi na výzvu č. 2 DR uviedol, že z dôvodu časového obmedzenia nedokáže aktualizovať model podľa najnovších dát, ale predpokladá nezmenenú účinnosť. Nižšie hodnotíme farmako-ekonomiku pri použití výsledkov z mediánovej dĺžky sledovania 33,6 mesiaca.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 zdravotné stavy – bez progresie, progresia ochorenia a smrť. Dĺžka jedného modelovaného cyklu je 4 týždne. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie CheckMate 025 pri mediánovom 33,6 mesačnom sledovaní. Porovnanie s komparátormi, ktoré neboli súčasťou štúdie (SUN, PAZ, SOR) je vytvorené pomocou naviazania HR OS a HR PFS hodnôt na krivku EVE.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu akceptujeme, PSM model je v onkológii štandardne používaným postupom v ekonomických hodnoteniach. Model obsahuje všetky pre hodnotenie relevantné komparátory.

V anglickom NICE bol predložený rozdielny typ modelu ako na Slovensku. Rozdiely medzi modelmi vyplývajú z odlišnej doby podania (hodnotenie NICE je z roku 2016) a odlišnej klinickej praxe. Model predložený NICE používal staršie klinické dáta z CheckMate 025 z mediánovej dĺžky sledovania 18 mesiacov, teda spojené s ešte vyššou neistotou. Hodnotené boli rozličné komparátory (v hodnotení NICE axitinib a BSC).

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Mediánový počiatkový vek v modeli je nastavený na 62 rokov (prebrané zo štúdie CheckMate 025). Zvolený bol časový horizont 25 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model pracuje s podielom mužov (75%) a žien (25%), v súlade so štúdiou CheckMate 025. Model popisuje aj informáciu o priemernej hmotnosti, ktorá však v modeli nie je využívaná pre fixné dávkovanie NIV bez ohľadu na hmotnosť (v súlade s SPC nivolumabu). Základné nastavenie je z perspektívy platcu. Model pracuje s úmrtnostnou tabuľkou so zohľadnením pomeru mužov a žien.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenia veku a podielu mužov a žien akceptujeme, keďže sú v súlade s pivotnou štúdiou CheckMate 025. V hodnoteniach anglického NICE a škótskeho SMC bol akceptovaný 30-ročný časový horizont [39, 41], český SÚKL považoval 25-ročný časový horizont za primeraný [42]. Predložený 25-ročný horizont teda považujeme za akceptovateľný. Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami. Zohľadnenie rozdielnej úmrtnosti podľa pohlavia považujeme za štandardné, nastavenie akceptujeme. Perspektíva platcu je preferovaná.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Prínos NIV v porovnaní s EVE vychádza z K-M kriviek klinického skúšania CheckMate 025 pri 33,6 mesačnom sledovaní. Porovnanie s komparátormi, ktoré neboli súčasťou štúdie (SUN, PAZ, SOR) je vytvorené pomocou naviazania HR OS a HR PFS hodnôt na krivky EVE tzn. model obsahuje HR hodnoty týchto komparátorov voči EVE. Prínos voči jednotlivým komparátorom je predpokladaný nasledovne:

- DR predpokladá rovnakú účinnosť SUN a PAZ ako EVE z dôvodu absencie dát potrebných pre relevantné porovnanie. V predloženom modeli bola v OS aj PFS nastavená hodnota HR = 1 pre SUN a PAZ.
- Prínos voči SOR DR predpokladá na základe výsledkov NMA. V predloženom modeli bolo HR pre SOR voči EVE odvodené z NMA 1 (publikácia Amzal at al., 2017) [33] a to: HR OS = 1,30 a HR PFS = 1,47.

Nežiaduce účinky vstupujúce do modelu vychádzajú z výsledkov klinického skúšania CheckMate 025 pre NIV a EVE [32], z výsledkov štúdie TARGET pre SOR [43], z výsledkov klinického skúšania SUN vs interferón alfa [44] pre SUN a SPC lieku Votrient pre PAZ [24]. DR v modeli berie do úvahy nežiaduce účinky stupňa 3 a viac, s výskytom viac ako 5% aspoň v jednom liečebnom ramene. Ak nežiaduci účinok spĺňal kritériá pre zaradenie, potom bol výskyt nežiaduceho účinku zahrnutý do modelu u každého komparátora, ak bol uvedený v literatúre. V modeli sa na základe týchto kritérií pracuje s nežiaducimi účinkami: anémia, hnačka, hypertenzia, hypertriglyceridémia, kožná reakcia (syndróm ruky-nohy), únava.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Údaje z mediánovej dĺžky sledovania 33,6 mesiacov akceptujeme, predložené HR hodnoty akceptujeme okrem PFS HR pre SOR vs EVE. Podrobnú diskusia uvádzame nižšie:

Neistotu vytvára extrapolácia dlhodobého prínosu na základe dát z kratšej mediánovej dĺžky sledovania (33,6 mesiacov), hlavne keď sú dostupné výrazne aktuálnejšie dáta z mediánovej dĺžky sledovania 72 mesiacov. Použitie dát z 33,6 mesačného sledovania sme sa napriek neistote rozhodli akceptovať z nasledovných dôvodov:

- výsledky modelom odhadovaného 5-ročného OS a PFS pre NIV a EVE sú pri použití NIHO preferovaného nastavenia parametrizácie (viď. časť 5.2.4) podobné výsledkom štúdie CheckMate 025 pri mediánovej dĺžke sledovania 72 mesiacov. Jednotlivé výsledky uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Porovnanie odhadovaných výsledkov modelu pri nastaveniach NIHO a najnovších výsledkov zo štúdie CheckMate 025

NIV	Model [2]	Motzer R.J. et al., 2020 [31]
5-ročné OS		26%
5-ročné PFS		5%
EVE	Model [2]	Motzer R.J. et al., 2020 [31]
5-ročné OS		18%
5-ročné PFS		1%

Napriek podobným výsledkom v piatom roku je modelovanie dlhodobého prínosu na základe dát z kratšej dĺžky sledovania spojené s podstatnou neistotou, keďže nevieme posúdiť, do akej miery by novšie dáta ovplyvnili extrapoláciu v neskoršom čase.

Predpoklad rovnakej účinnosti SUN a PAZ ako má EVE sme po konzultácii s klinickým odborníkom akceptovali, viď časť 4.4.1. Hodnoty OS HR = 1 a PFS HR = 1 pre tieto komparátory v základnom nastavení teda akceptujeme, aj keď sú spojené s neistotou, nakoľko sú založené iba na predpoklade.

Nastavenie OS HR = 1,30 pre SOR vs EVE sme akceptovali, PFS HR pre SOR vs EVE sme upravili z nasledovných dôvodov:

- DR v rámci odpovede na výzvu č. 1 predložil nové hodnoty OS a PFS HR pre SOR vs EVE, ktoré vychádzali z poskytnutej NMA 2 (NMA 2 je bližšie popísaná v časti 4.2.2). Na základe hodnotenia validity (časť 4.4.2) reportujeme v hodnotení výsledky z NMA 2, ktoré sú uvedené v časti 4.2.3 a 4.2.4. DR uviedol v závislosti od spôsobu analýzy v NMA 2 tri rôzne hodnoty OS HR pre SOR vs EVE. Za preferovanú hodnotu považujeme ■■■ (Alternatíva A), keďže pri tejto alternatíve boli použité cenzorované dáta pri štúdiách umožňujúcich cross-over po progresii ochorenia. Keďže OS HR je v tomto prípade rovnaké ako v základnom (predloženom) nastavení modelu, nastavenie sme ponechali. PFS HR sme upravili podľa DR predloženej hodnoty odvodené z NMA 2, a to konkrétne na PFS HR = ■■■. Zmena PFS HR oproti pôvodnému nastaveniu navyšuje výsledok ICUR o 300 eur/QALY voči SOR. Za kľúčový považujeme výsledok porovnania NIV s EVE, keďže dosahuje najvyšší ICUR.

Postup týkajúci sa nežiaducich účinkov považujeme za akceptovateľný.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Pri OS DR v základnom (predloženom) scenári používa parametrizáciu EVE dát zo štúdie CheckMate 025 (medián sledovania 33,6 mesiaca) pomocou lognormálnej funkcie. Osobitne modelovaná je v predloženom nastavení výlučne OS krivka pre EVE, na ktorú je naviazaná krivka OS pre NIV a krivky OS pre ostatných komparátorov cez jednotlivé hodnoty HR: NIV HR = 0,73 (CheckMate 025), HR SUN a PAZ = 1 (predpoklad), HR SOR = 1,30 (NMA).

Lognormálna funkcia vychádza na základe AIC/BIC kritérií ako 2. najpriaznivejšia. Výber modelovania pomocou lognormálnej funkcie DR odôvodňuje vzhľadom na spôsob modelovania najnižšími hodnotami AIC a BIC pre parametrizáciu PFS krivky pri EVE (Tabuľka 16) a 2. najnižšími hodnotami AIC a BIC pri parametrizácii OS krivky pri EVE, s účelom zachovania rovnakej parametrizácie pri PFS aj OS. Weibullovú a Gompertzovú funkciu DR nepovažuje za vhodnú pre nepriaznivý štatistický fit pri EVE. Exponenciálnu funkciu nepovažuje za vhodnú, keďže odhadovaný 5-ročný OS pre EVE v modeli by vychádzal výrazne nižší v porovnaní s najnovšími dátami z CheckMate 025 (■■■ vs 18%).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Modelovanie pomocou naviazania krivky OS pre NIV cez HR na krivku EVE **neakceptujeme**, preferujeme osobitné modelovanie oboch ramien (NIV aj EVE) na základe dát zo štúdie CheckMate 025. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- použitie naviazanie OS krivky NIV na OS krivku EVE cez HR považujeme za nevhodné, keďže dôsledkom je výrazné zvýhodnenie OS prínosu a ICUR výsledku pre NIV.
- modelované prežívanie NIV sa pri tomto nastavení nezhoduje s najnovšími dátami zo skúšania CheckMate 025 - 5-ročné OS v modeli je pre NIV podstatne vyššie oproti externej kontrole s najnovšími K-M dátami

z klinického skúšania CheckMate 025 pri mediáne sledovania 72 mesiacov (■% v modeli vs 26% v CheckMate 025).

- podľa odporúčaní NICE [45] nie je potrebné spoliehať sa na predpoklad proporcionality rizík a na tomto základe aplikovať modelovanie (t. j. modelovať naviazaním krivky cez HR) , ak sú dostupné dáta na úrovni pacienta. Keďže v prípade NIV sú dostupné patientske dáta z klinického skúšania CheckMate 025, preferujeme osobitné modelovanie krivky pre NIV.
- podľa NICE [45] nie je odporúčané použitie lognormálneho (alebo loglogistického) modelu s aplikovaním HR, keďže tu neplatí predpoklad proporcionality rizík – ide o tzv. „accelerated failure time“ modely, ktoré neprodujú jednu hodnotu HR.

S vyššie uvedených dôvodov považujeme nastavenie zvolené DR za nevhodné, nastavenie sme upravili na nezávislé modelovanie OS pre NIV, bez naviazania na OS krivku EVE a použitia HR. Pri tejto úprave za ponechania prednastavenej lognormálnej parametrizácie model odhaduje pri NIV 5-ročné prežívanie na ■. Zmena v nastavení výrazne navyšuje ICUR pre NIV vs EVE o ■ oproti predloženému nastaveniu.

Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre štandardné parametrizácie

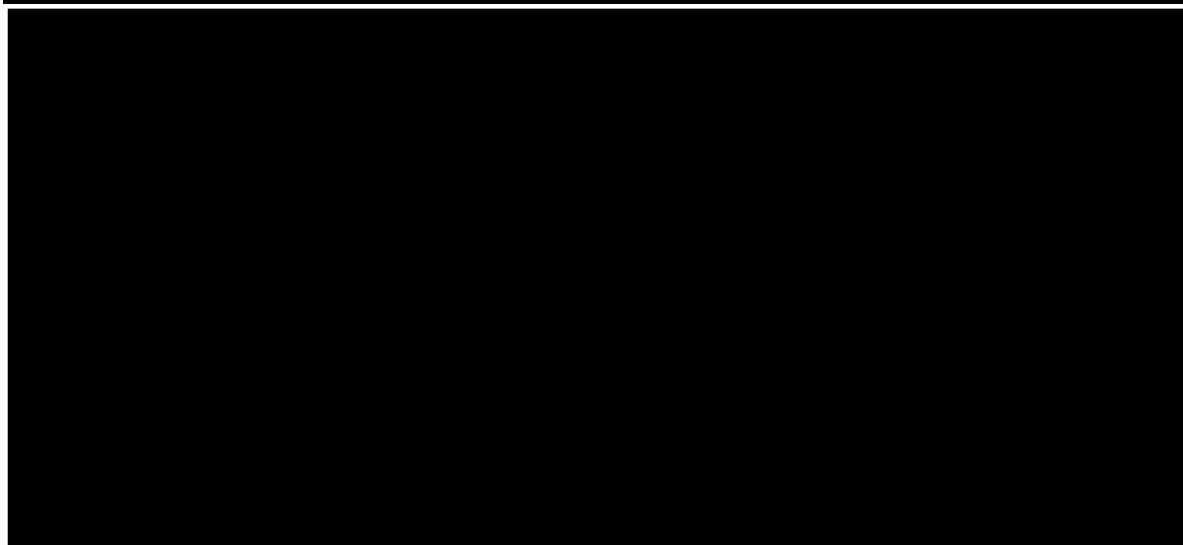
	NIV			EVE		
	AIC	BIC	AIC+BIC	AIC	BIC	AIC+BIC
Exponential	-	-	-	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■
Lognormal	-	-	-	■	■	■
Loglogistic	■	■	■	■	■	■
Gompertz	-	-	-	■	■	■
Generalised Gamma	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [2]

Nastavenie lognormálnej funkcie pre extrapoláciu OS NIV a EVE akceptujeme, výber je však spojený s výraznou neistotou. Diskusiu a zdôvodnenie uvádzame nižšie:

- štatistický fit pomocou AIC a BIC kritérií OS krivky NIV nie je možné vyhodnotiť, keďže DR odmietol poskytnúť kompletne hodnoty AIC/BIC pre parametrizácie NIV pri samostatnom modelovaní
- model umožňuje v nastaveniach vybrať iba lognormálnu, loglogistickú, generalised gamma a Weibullovu funkciu. Gompertzovu ani exponenciálnu funkciu nie je možné zvoliť.
- Lognormálna funkcia produkuje najviac plauzibilné hodnoty pri externej kontrole s najnovšími údajmi (medián sledovania 72 mesiacov) OS zo štúdie CheckMate 025 oproti ostatným funkciám (Tabuľka 15).
- lognormálna funkcia má vizuálne vhodný fit ku K-M dátam z CheckMate 025 pri 33,6 mesačnom sledovaní (Obrázok 3).
- vývoj krivky za hranicou 60 mesiacov je neistý

Obrázok 3: Scenár NIHO: Modelované OS pri použití osobitného modelovania kriviek a pri použití lognormálnej funkcie



Zdroj: [2]

Tabuľka 15: Porovnanie celkového prežívania odhadovaného jednotlivými funkciami v modeli pri použití nezávislého modelovania oproti externej kontrole s výsledkami OS zo štúdie CheckMate 025 pri dĺžke sledovania 72 mesiacov

	Lognormal	Loglogistic	Generalized gamma	Weibull	CheckMate 025 (medián sledovania 72 mesiacov)
NIV 5-ročné OS	█	█	█	█	26%
EVE 5-ročné OS	█	█	█	█	18%
NIV 4-ročné OS	█	█	█	█	30%
EVE 4-ročné OS	█	█	█	█	23%
NIV 3-ročné OS	█	█	█	█	39%
EVE 3-ročné OS	█	█	█	█	30%

Zdroj: [2, 31]

Prežívanie bez progresie

Pri prežívaní bez progresie DR v základnom scenári zvolil parametrizáciu kriviek NIV a EVE pomocou lognormálnej funkcie, v tomto prípade modelovanej osobitne pre obe ramená. DR odôvodňuje použitie lognormálnej funkcie z dôvodu najnižšej hodnoty AIC a BIC kritéria pre parametrizáciu PFS krivky pre EVE. AIC a BIC kritéria sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 16). Ostatné komparátory sú v modeli naviazané na krivku EVE cez príslušné hodnoty PFS HR.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Osobitné modelovanie pre ramená NIV a EVE akceptujeme. Použitie lognormálnej funkcie neakceptujeme, preferujeme použitie generalised gamma funkcie pre extrapoláciu PFS pre NIV aj EVE. Zdôvodnenie uvádzame nižšie:

- generalised gamma funkcia má najlepší štatistický fit pomocou AIC/BIC kritérií pri extrapolácii PFS NIV a druhý najlepší štatistický fit pri EVE (Tabuľka 16).
- pri externej kontrole so štúdiou CheckMate 025 funkcia generalised gamma odhaduje 3, 4 a 5-ročné PFS NIV najbližšie k výsledkom klinickej štúdie pri 72 mesačnom sledovaní (Tabuľka 17).
- pri extrapolácii PFS EVE je rozdiel medzi generalised gamma a lognormálnou funkciou minimálny (obe funkcie produkujú podobné výsledky, v zmene oproti základnému nastaveniu ide o zmenu ICER na úrovni stoviek eur).

Tabuľka 16: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS pre štandardné parametrizácie

	NIV			EVE		
	AIC	BIC	AIC+BIC	AIC	BIC	AIC+BIC
Exponential	█	█	█	█	█	█
Weibull			█			█
Lognormal			█			█
Loglogistic			█			█
Gompertz			█			█
Generalised Gamma			█			█

Zdroj: [2]

Tabuľka 17: Porovnanie PFS odhadovaného jednotlivými funkciami v modeli oproti externej kontrole s výsledkami PFS zo štúdie CheckMate 025 pri dĺžke sledovania 72 mesiacov

	Lognormal	Loglogistic	Generalized gamma	Weibull	CheckMate 025 (medián sledovania 72 mesiacov)
NIV 5-ročné PFS	█	█	█	█	5%
EVE 5-ročné PFS					1%
NIV 4-ročné PFS	█	█	█	█	6%
EVE 4-ročné PFS					1%
NIV 3-ročné PFS	█	█	█	█	9%
EVE 3-ročné PFS					2%

Zdroj: [2, 31]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos NIV časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

NICE, SMC a SUKL sa v ich hodnoteniach k vyprchaniu prínosu nevyjadrujú. Nastavenie akceptujeme, nezahrnutie vyprchania prínosu však považujeme za ďalší prvok neistoty v modeli.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil v modeli hodnoty uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta. Údaje pochádzajú z hodnotenia škótskeho výboru SMC (Scottish Medicines Consortium, 2017) [41], v hodnotení NIV ich použil aj NICE [39]. Tieto hodnoty utilít vychádzajú z dát zozbieraných pomocou EQ-5D dotazníkov v štúdiu CheckMate 025. Pre všetkých komparátorov v modeli sa predpokladá rovnaká utilita. Hodnoty disutilít z dôvodu nežiaducich účinkov boli prebrané z NICE hodnotenia pazopanibu (TA215) v indikácii pokročilého RCC v 1. línii liečby [46]. Zníženie užitočnosti v dôsledku nežiaducich účinkov bolo aplikované jednorazovo v prvom cykle modelu vo všetkých liečebných ramenách.

Tabuľka 18: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života pre NIV	Hodnota kvality života pre komparátorov
Bez progresie ochorenia (čiastočná/kompletná odpoveď)	0,80	0,76
Bez progresie (stabilné ochorenie)	0,80	0,76
Progresia ochorenia	0,73	0,70

Zdroj: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje o kvalite života pacientov s pokročilým RCC pochádzajúce zo štúdie CheckMate 025 akceptujeme, utility po progresii sú však spojené s neistotou. Do modelu sme pridali pokles utility z dôvodu zvyšujúceho sa veku, keďže nebol v predloženom modeli zohľadnený. Zdôvodnenie a diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- na základe týchto utilít DR v modeli predpokladá, že aj po progresii ochorenia a ukončení liečby majú pacienti liečení NIV trvale vyššiu kvalitu života ako pacienti liečení komparátormi, čo považujeme z dlhodobého hľadiska za otázne.
- V prípade pacientov po progresii ochorenia je možné očakávať vyššiu kvalitu života u pacientov na liečbe NIV z dôvodu možného pokračovania liečby po progresii a mechanizmu účinku NIV, ktorý je založený na imunitnej odpovedi a naznačuje prínos po progresii ochorenia a po ukončení liečby. Klinické dáta sú však limitované, pričom model simuluje pacientov v 25 ročnom časovom horizonte.
- NICE v hodnotení vyjadril znepokojenie nad predpokladom kontinuálneho prínosu NIV po ukončení liečby. Podľa klinických expertov konzultovaných NICE môže existovať prínos liečby NIV po progresii v porovnaní s komparátormi, a to kvôli nežiaducim účinkom spojených s liečbou EVE alebo TKI, ktorých odznenie vyžaduje určitý čas. Tento prínos v podobe vyššej kvality života by však podľa expertov trval iba krátky čas [47]. NICE nakoniec akceptoval použitie hodnôt utilít odvodených zo štúdie CheckMate 025.
- DR v odpovedi na výzvu č. 2 zdôvodňuje rozdielnosť utilít medzi liečebnými ramenami na základe dlhodobých výsledkov celkového prežívania zo štúdie CheckMate 025, dôkazov podporujúcich rozdielnu kvalitu života zo štúdie CheckMate 025 a dôkazov podporujúcich asociáciu medzi prežívaním a vyššou kvalitou života.
- Zmena nastavenia na rovnakú hodnotu kvality života po progresii pre NIV a komparátorov by zvýšila v základných nastaveniach modelu ICUR o približne 5-tisíc eur (v závislosti od použitej utility 0,70 alebo 0,73). Použitie rovnakých utilít by nebralo do úvahy ani krátkodobo vyššiu kvalitu života spojenú s NIV po progresii ochorenia.
- Napriek limitáciám, v súlade s NICE akceptujeme použitie údajov o kvalite života zo štúdie CheckMate 025, aj keď je to podľa NIHO z dlhodobého hľadiska spojené s neistotou.
- Predložený model nemal zakomponovanú možnosť použitia disutilít pre zvyšujúci sa vek. Zohľadnenie vplyvu nárastu veku v utilitách považujeme za nastavenie, ktoré bližšie zodpovedá klinickej praxi. Pokles utility z dôvodu zvyšujúceho sa veku sme implementovali do modelu na základe publikácie Ara and Brazier (2010) [48]. Implementácia poklesu utility z dôvodu veku zvyšuje ICUR o približne 2000 eur pri každom komparátore (oproti pôvodnému nastaveniu).

5.2.6. Náklady

Čas do ukončenia liečby (Time to Treatment Discontinuation, TTD)

V predloženom nastavení modelu pacienti zotrávajú na liečbe NIV alebo komparátorom do progresie ochorenia. DR sa v rámci odpovede na výzvu č. 3 vyjadril, že trvá na nastavení modelovania nákladov podľa PFS.

(Obrázok 4). DR odmietol aktualizovať model o tieto najnovšie dáta z dlhšieho sledovania.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Základné nastavenie modelovania času do ukončenia liečby pre NIV a EVE do progresie ochorenia **neakceptujeme** z nasledujúcich dôvodov:

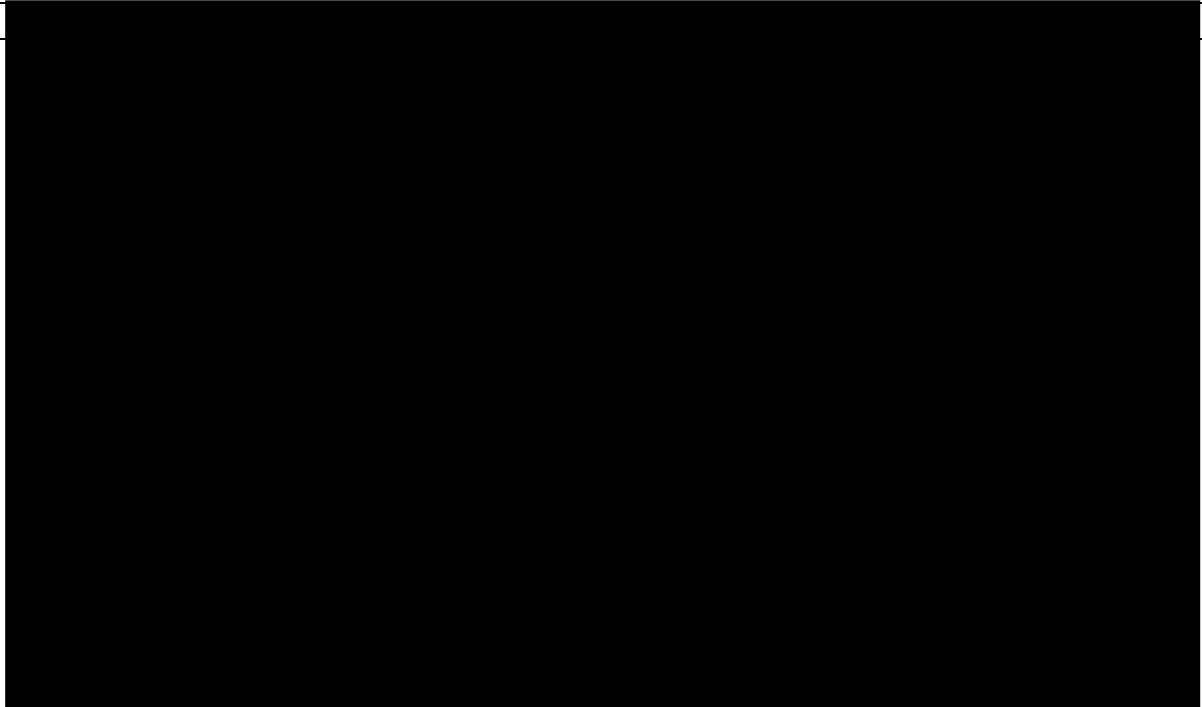
- SPC liekov s obsahom nivolumabu aj everolimu povoľuje liečbu dovtedy, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým je liečba tolerovaná pacientom, t.j. aj po progresii ochorenia.
- Držiteľom registrácie navrhované indikačné obmedzenie neobmedzuje dĺžku liečby na progresiu ochorenia.
- V pivotnom klinickom skúšaní CheckMate 025 mohli pacienti pokračovať v liečbe (v oboch ramenách) aj po progresii ochorenia, pričom značná časť pacientov dostávala liečbu aj po progresii.
- V modeli predloženom NICE bolo použité modelovanie času do ukončenia liečby podľa klinických údajov z CheckMate 025 pre NIV a EVE.

Liečbu po progresii považujeme za pravdepodobnú aj v klinickej praxi na Slovensku. Predložený model umožňuje modelovanie času do ukončenia liečby na základe klinických dát z CheckMate 025 z dĺžky sledovania 33,6 mesiacov, čo považujeme za preferované nastavenie, ktoré viac reflektuje použitie lieku v klinickej praxi. V modeli je možné nastavenie lognormálnej, generalised gamma alebo spline funkcie pre modelovanie TTD. NICE pri modelovaní TTD preferoval použitie lognormálnej alebo generalised gamma funkcie [49]. Vzhľadom na štatistický fit a vizuálny fit krivky sme zvolili extrapoláciu generalised gamma funkciou (

Obrázok 5). Zmena spôsobu modelovania nákladov na liečbu pomoocu TTD má za následok výrazné zvýšenie výsledku ICUR o približne 25-tisíc eur v porovnaní s každým komparátorom s výnimkou SOR, kde je rozdiel približne 15-tisíc eur. Extrapolácia TTD dát zo štúdie CheckMate 025 z kratšej dĺžky sledovania (33,6 mesiaca) je spojená s neistotou.

Pre ostatných komparátorov akceptujeme predložené nastavenie modelovania zotrvania na liečbe do progresie ochorenia z dôvodu absencie klinických dát a pravdepodobnejšieho predpokladu liečby do progresie ochorenia (v porovnaní s NIV), čo je však spojené s neistotou.

Obrázok 4: Porovnanie PFS a TTD zo štúdie CheckMate 025 pri dĺžke sledovania 87,7 mesiacov



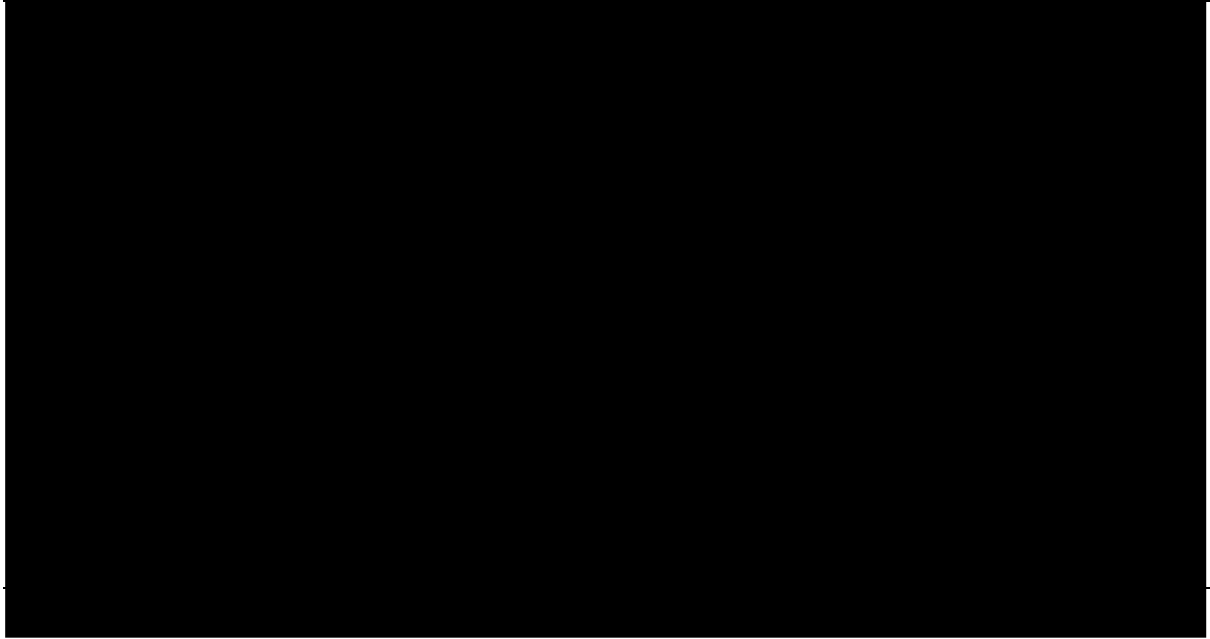
Zdroj: [2]

Tabuľka 19: Prehľad AIC a BIC kritérií pri TTD

	NIV			EVE		
	AIC	BIC	AIC+BIC	AIC	BIC	AIC+BIC
Lognormal						
Spline						
Generalised Gamma						

Zdroj: [2]

Obrázok 5: Modelované TTD pri použití generalised gamma funkcie, nastavenie NIHO



Zdroj: [2]

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme, korekcia na polovicu cyklu je adekvátna.

Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia pre komparátorov podľa 05/2022 kategorizačného zoznamu, náklady na balenia NIV sú nastavené podľa neverejnej úhrady navrhovanej DR pre jednotlivé balenia (pre balenie lieku 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x4 ml/40 mg (liek.inj.skl.) ■■■ € a pre balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x10 ml/100 mg (liek.inj.skl.) ■■■ €). Dávkovanie liekov je v súlade s SPC a/alebo štandardnými terapeutickými postupmi. Náklady pre podanie lieku sú započítané pre NIV, keďže je podávaný parenterálne. Ostatné lieky sú užívané perorálne, náklady na podanie liečby sú teda nulové.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 01/2023 [50]. Zistili sme nižšiu aktuálnu úhradu pri liečive pazopanib z dôvodu vstupu generík, ktorú sme aplikovali (706,56 € pre balenie 30x60 mg oproti úhrade 1284,66 € z mája 2022). Identifikovali sme aj nesprávne uvedenú úhradu pre sunitinib, DR uviedol v základnom podaní sumu pre 28 tabletové balenie, počet tabliet bol však nastavený na 30. Aktualizácia navyšuje v základnom nastavení ICUR NIV vs PAZ o približne o ■■■ eur / QALY. V prípade SUN sa po úprave výsledok ICUR (NIV vs SUN) zníži o ■■■ eur. Použitá frekvencia dávkovania je v súlade s SPC. Pri ICUR výsledkoch oproti ostatným komparátorom dochádza k zanedbateľným zmenám vo výsledku vzhľadom na následnú liečbu.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v modeli nepredpokladá nespotrebované zvyšky liekov, vzhľadom na fixné dávkovanie NIV podľa SPC (240 mg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 480 mg každé 4 týždne počas 60 minút a balenia lieku (1x4 ml a 1x10 ml, čo zodpovedá 40 mg a 100 mg NIV). Ostatné lieky (komparátory) v modeli sú podávané perorálne.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme.

Náklady na následnú liečbu

Následnú liečbu dostáva 100% pacientov po progresii, DR predpokladá trvanie následnej liečby 3,65 mesiaca, tento údaj prebral z klinického skúšania GOLD, kde bol porovnávaný dovitinib so sorafenibom v tretej línii liečby u pacientov s RCC. Hodnota bola vypočítaná ako priemer trvania liečby v oboch ramenách [51]. Zloženie následnej liečby DR predpokladá na základe uskutočneného prieskumu medzi odborníkmi, ako zloženie liečby v 3. línii uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 20).

Tabuľka 20: Liečba v 3. línii pre dg RCC uvádzaná DR na základe prieskumu

Zastúpenie liečby v 3. línii	Podiel pacientov (%)
Sorafenib	33 %
Everolimus	29 %
Pazopanib	14 %
Sunitinib	14 %
Bez systémovej liečby	10 %
Spolu	100 %

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie následnej liečby v modeli považujeme za adekvátne, akceptujeme ho. Rovnaké trvanie následnej liečby bolo použité aj v hodnotení NICE. Náklady na následnú liečbu boli aktualizované podľa ZKL k 01/2023 (bližšie popísané v časti Náklady na lieky).

Náklady na zdravotné stavy

Náklady na zdravotné stavy, ktoré DR zahrnul do modelu tvoria náklady na pravidelný a jednorázový monitoring pacienta v jednotlivých zdravotných stavoch: v stave bez progresie, pri progresii, po progresii a terminálna starostlivosť. Náklady na zdravotné stavy vychádzajú zo spomínaného prieskumu medzi odborníkmi uskutočneného DR, náklady na zdravotnú starostlivosť sú vyčíslené na základe databázy jednotkových nákladov MZ SR.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme.

Náklady na nežiaduce účinky

Náklady na nežiaduce účinky boli aplikované jednorazovo v prvom cykle modelu. Náklady na liečbu nežiaducich účinkov vychádzajú z prieskumu DR. Uvádzané sú iba náklady na liečbu nežiaduceho účinku vynaložené nad rámec bežnej starostlivosti o pacienta.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme, náklady na nežiaduce účinky majú zanedbateľný vplyv na výsledok ICUR.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, z ktorého boli niektoré možnosti nastavenia pri modelovaní dlhodobého prežívania pravdepodobne odstránené. Drop-down bunky boli pravdepodobne na viacerých kartách zmenené na výpočtové bunky.

Model funguje rýchlo, výsledky sa prepočítavajú bez makra.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme farmako-ekonomický model predložený DR v pôvodnom podaní s dátami s mediánom sledovania 33,6 mesiaca zo štúdie CheckMate 025. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. NIV je v

základnom scenári DR nákladovo efektívny voči všetkým komparátorom, ■, čo je pod prahovou hodnotou vo výške 54 127,60 € / 1 QALY.

Tabuľka 21: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	NIV	EVE	PAZ	SUN	SOR
Roky života (diskontované)	■	■	■	■	■
QALY					
pred progresiou	■	■	■	■	■
po progresii	■	■	■	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■
Náklady (v eurách)					
Náklady na lieky	■	■	■	■	■
Náklady na podanie liekov	■	■	■	■	■
Náklady na NÚ	■	■	■	■	■
Náklady na následnú liečbu	■	■	■	■	■
Náklady na stav pred progresiou	■	■	■	■	■
Jednorazové náklady pri progresii ochorenia	■	■	■	■	■
Náklady na stav po progresii + terminálna starostlivosť	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■
NIV vs.					
Inkrementálne QALY		■	■	■	■
Inkrementálne náklady (eur)		■	■	■	■
ICUR		■	■	■	■
Prahová hodnota - v eur *		54 127,60 €	54 127,60 €	54 127,60 €	54 127,60 €

* doplnené NIHO, je to predpokladaná prahová hodnota pre rok 2023 vychádzajúca z HDP za rok 2021 a počtu obyvateľov v roku 2020. V čase publikovania hodnotenia nebola presná hodnota pre počet obyvateľov v roku 2021 ešte k dispozícii.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- osobitné modelovanie OS pre NIV bez naviazania na krivku EVE cez HR,
- zmena nastavenia modelovania PFS z lognormálnej funkcie na generalised gamma funkciu,
- úprava PFS HR pre SOR vs EVE, zmena nemá veľký dopad na výsledok,
- modelovanie času do ukončenia liečby (TTD) pre NIV a EVE na základe dát z CheckMate 025 pomocou generalised gamma funkcie,
- Náklady na pazopanib a sunitinib sú aktualizované podľa ZKL k 01/2023,
- zohľadnenie poklesu kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, najvyšší ICUR dosahuje NIV voči EVE na úrovni **115 478 eur / 1 QALY**, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre rok 2023 je 54 127,60 € / 1 QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x4 ml/40 mg lieku Opdivo v indikácii RCC maximálne ■, čo znamená zľavu ■%

oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 455,81 eur. Maximálna úhrada za balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x10 ml/100 mg lieku Opdivo môže byť maximálne vo výške ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1187,35 eur.

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu a ďalších neistôt, ktoré boli diskutované v časti 5.2.

Tabuľka 22: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	NIV	EVE	PAZ	SUN	SOR
Roky života (diskontované)	■	■	■	■	■
QALY					
pred progresiou	■	■	■	■	■
po progresii	■	■	■	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■
Náklady (v eurách)					
Náklady na lieky	■	■	■	■	■
Náklady na podanie liekov	■	■	■	■	■
Náklady na NU	■	■	■	■	■
Náklady na následnú liečbu	■	■	■	■	■
Náklady na stav pred progresiou	■	■	■	■	■
Jednorázové náklady pri progresii ochorenia	■	■	■	■	■
Náklady na stav po progresii + terminálna starostlivosť	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■
NIV vs.					
Inkrementálne QALY		■	■	■	■
Inkrementálne náklady (eur)		■	■	■	■
ICUR		115 478/QALY	115 284/QALY	110 965/QALY	65 438/QALY
Prahová hodnota - v eur *		54 127,60 €	54 127,60 €	54 127,60 €	54 127,60 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 23). Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 23: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady
Nízka až mierna	■
Stredná	■
Vysoká	■

Neistotu výsledkov farmako-ekonomiky považujeme za vysokú a odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Dôvody sumarizujeme nižšie, detailnejšie sú diskutované v časti 5.2:

- DR v ekonomickom modeli používa parametrizáciu kratších dát (medián sledovania 33,6 mesiacov) o OS zo štúdie CheckMate 025 na odhadovanie prínosu v 25-ročnom časovom horizonte, pričom sú aktuálne dostupné aj dáta zo 72-mesačného mediánu sledovania (DR má zrejme k dispozícii aj dáta z ešte dlhšieho 87,7 mesačného sledovania, vzhľadom na odpoveď na výzvu č.3). Modelovanie dlhodobého

prínosu a zotrvania na liečbe na základe dát z kratšej dĺžky sledovania je spojené s podstatnou neistotou, keďže nevieme posúdiť, do akej miery by novšie dáta ovplyvnili extrapoláciu v neskoršom čase.

- DR odmietol doplniť kompletne AIC/BIC kritériá a vizuálne zobrazenie OS kriviek pre štandardné parametrizácie, čo vytvára neistotu pri výbere spôsobu parametrizácie.
- DR tiež predpokladá, že v 25-ročnom horizonte nedôjde k postupnému vyprchaniu prínosu NIV, čo považujeme za možné, ale neisté.
- Menšiu neistotu vytvára aj odhadovaná rovnaká účinnosť komparátorov SUN a PAZ ako EVE, ktorá je založená na predpoklade (komparatívne klinické dáta chýbajú).
- Použitie údajov z CheckMate 025 týkajúce sa vyššej kvality života po progresii ochorenia u pacientov na NIV sú z dlhodobého hľadiska tiež spojené s neistotou.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomický model založený na 33,6 mesačnom mediáne sledovania pacientov v štúdiu CheckMate 025. V predloženej základnej scenárii sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok NIV voči komparátorom. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie, vo viacerých prípadoch na základe expertízy anglického inštitútu NICE.

NIV preukázal klinický prínos voči štandardu liečby v 2. a 3. línii: komparátorom EVE (prírastok QALY ■■■), SUN (■■■), PAZ (■■■) a SOR (■■■). Kategorizovanie lieku Opdivo by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s RCC na Slovensku.

NIV pri požadovanej výške úhrady nespĺňa podľa NIHO legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. NIV dosahuje (najvyšší) ICUR voči EVE vo výške **115 478 eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je 54 127,60 eur. Aby liek Opdivo bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x4 ml/40 mg môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 455,81 eur. Nákladovo efektívna úhrada pre balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x10 ml/100 mg môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1187,35 eur.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu odhadu prínosu a zotrvania na liečbe na základe dát z kratšieho sledovania zo štúdie CheckMate 025 a ďalších neistôt (viď časť *Vyjadrenie NIHO k neistote*). Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR zľavu aspoň vo výške ■■■, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x4 ml/40 mg na úrovni ■■■ eur a za balenie 10 mg/ml infúzny koncentrát 1x10 ml/100 mg ■■■ eur.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Predpokladáme, že ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur a čistý dopad nivolumabu vo výške ■■■ eur, pokiaľ by došlo k úprave navrhovaného indikačného obmedzenia (scenár 1). V prípade, že by k úprave indikačného obmedzenia nedošlo (scenár 2), odhadujeme pri nákladovo efektívnej úhrade sumárnu úhradu VZP za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur a čistý dopad nivolumabu na rozpočet vo výške ■■■ eur. Odhady sú spojené s neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov a modelovaní zotrvania na liečbe.

Pri splnení nami odporúčanej dodatočnej zľavy je odhadovaná v scenári 1 sumárna úhrada VZP za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur, pričom čistý dopad Opdiva ma VZP po zarátaní nahrádzanej liečby odhadujeme na ■■■ eur. V scenári 2 odhadujeme v prípade splnenia odporúčanej dodatočnej zľavy sumárnu úhradu za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur a čistý dopad na ■■■ eur.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR počítal dopad na rozpočet pre roky 2022-2027. DR predpokladá zaradenie do kategorizácie od 12/2022.

Odhad nových pacientov spĺňajúcich indikačné kritériá pre rok 2022 podľa DR predstavuje 404 pacientov, pričom DR na základe prieskumu odhaduje ročný potenciál 245 pacientov vhodných na liečbu NIV (predstavuje 60,8% z 404 pacientov spĺňajúcich indikačné kritériá v 2. a 3. línii). Odvodenie odhadovaného počtu pacientov je zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 6). Podrobnosti o zdroji uvádzame nižšie:

- Predpokladaný počet nových pacientov s RCC začínajúcich liečbu NIV v druhej a tretej línii vychádza z kvalitatívneho prieskumu DR medzi odborníkmi s názvom *Manažment diagnostiky a liečby pokročilého karcinómu z renálnych buniek* [2]. Do prieskumu boli zapojené 2 centrá – Národný onkologický ústav v Bratislave (2 lekári) a Onkologické oddelenie, Svet zdravia, a.s. – Nemocnica Michalovce (1 lekár), prieskum bol realizovaný v roku 2018. Cieľom prieskumu bolo získať informácie o počte vhodných pacientov na systémovú liečbu mRCC v rôznych líniiach a o zvyklostiach odborníkov pri diagnostike a liečbe pokročilého RCC.

DR zároveň predpokladá, že v liečbe Opdivom budú pokračovať pacienti liečení v režime výnimiek (paragraf 88 zákona 363/2011 Z.z.), čo predstavuje v indikácii RCC pre rok 2022 podľa DR 53 pacientov. DR odhaduje postupný medziročný nárast pacientov o 2% na základe podania na portál kategorizácie pre liek Inlyta (ID 11462) z roku 2017. Tento údaj vychádza z priemerného percentuálneho medziročného nárastu hodnôt štandardizovanej incidencie v SR v rokoch 1991 – 2007. DR predpokladá penetráciu liečby liekom Opdivo v diagnóze RCC medzi pacientmi vhodnými na imunoterapiu na 5% v roku 2022 (pre 12/2022), následne 50% v roku 2023, 55% v 2024, 59% v rokoch 2025 až 2027.

Analýza dopadu na rozpočet spočíva v kalkulácii dodatočných výdavkov po zavedení lieku Opdivo do klinickej praxe u predmetnej populácie pacientov, vychádza z kalkulácie dvoch scenárov - so zaradením lieku Opdivo do ZKL a bez jeho zaradenia. DR predložil za týmto účelom model, cez ktorý je dopad na rozpočet počítaný. DR používa prepočet na 28-dňové cykly, do výpočtu vstupujú len priame náklady na liečbu (lieky) z pohľadu platcov zdravotnej starostlivosti, pričom náklady na lieky vychádzajú zo zoznamu kategorizovaných liekov k 05/2022 a navrhovanej

úhrady pre Opdivo (■ eur pre balenie 1x4 ml a ■ eur pre balenie 1x10 ml). Zastúpenie liečby komparátorov vychádza z prieskumu DR, pričom do výpočtu vstupuje priemer za 2. a 3. líniu (Tabuľka 24). Dávkovanie liekov je podľa SPC. Miera zotrvania na liečbe je modelovaná podľa krivky prežívania bez progresie pre NIV v základnom scenári ekonomického modelu (liečba je užívaná do progresie ochorenia) a pacienti začínajú liečbu rovnomerne počas roka.

Tabuľka 24: Zastúpenie liečby (komparátorov) podľa DR

Liečba	Zastúpenie v 2. línii	Zastúpenie v 3. línii	Priemer za 2. a 3. líniu
Everolimus	40%	29%	34,5%
Pazopanib	21%	14%	17,5%
Sunitnib	21%	14%	17,5%
Sorafenib	18%	33%	25,5%
Bez systémovej liečby	0%	10%	5%

Zdroj: [2]

Tabuľka 25: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Pacienti vhodní na imunoterapiu	404	412	420	429	437	446
Predpokladaný podiel pacientov, ktorí začnú liečbu NIV	5 %	50 %	55 %	59 %	59 %	59 %
Noví pacienti na NIV (počet)	20	207	233	252	257	262
Pokračujúci pacienti z predchádzajúceho roka	53	69	139	166	180	182
Počet pacientov na konci roka	0	73	153	184	202	213

Zdroj: [2]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientov	20	207	233	252	257	262
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	53	70	138	165	178	180
náklady na NIV (v eurách)	■	■	■	■	■	■
náklady na komparátorov (v eurách)	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet na 12, 24 a 36 mesiacov podľa DR

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	211	231	251
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	53	136	164
náklady na NIV	■	■	■
náklady na komparátorov	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Akceptujeme predpoklady DR ohľadom penetrácie trhu a ročného nárastu cieľovej populácie. Odhad počtu pacientov je spojený s neistotou a nie je v súlade s navrhovaným indikačným obmedzením. **Vypracovali sme preto 2 scenáre dopadu na rozpočet, ktoré sa líšia výpočtom cieľovej populácie v závislosti od znenia indikačného obmedzenia.** Zastúpenie liečby a dávkovanie liekov akceptujeme, náklady na sunitinib a pazopanib sme aktualizovali podľa ZKL k 01/2023. Akceptujeme predložené nastavenie jednotného modelovania zotrvania na liečbe podľa dát NIV pre všetky liečby v modeli dopadu na rozpočet. **Neakceptujeme** predpoklad miery zotrvania na liečbe podľa progresie ochorenia - nastavenie sme v modeli upravili podľa zotrvania na liečbe vychádzajúceho z klinických dát štúdie CheckMate 025. **Dopad na rozpočet sme aktualizovali k 01.05.2023.**

Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v texte nižšie:

Akceptujeme predpoklad o penetrácii trhu, keďže je od roku 2025 podobný (aj keď nižší) ako ročný potenciál vhodných pacientov podľa prieskumu u odborníkov (59% vs 60,8%). DR neuviedol zdroj predpokladu o penetrácii trhu. Predpokladaný 2% ročný nárast cieľovej populácie akceptujeme.

Predpokladaný odhad počtu pacientov predložený DR akceptujeme (vzhľadom na absenciu iných relevantných dát), je však spojený s neistotou. Identifikovali sme nesúlad medzi výpočtom DR a navrhovaným indikačným obmedzením. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Prieskum DR u odborníkov bol realizovaný v roku 2018, výstupy teda nemusia úplne zodpovedať aktuálnej klinickej praxi.
- DR pri výpočte predpokladaného počtu pacientov vychádzal z údajov o odhadovanej incidencii Dg C64 pre rok 2022, podľa NOR, čo predstavuje 1466 prípadov [52]. Tento odhad DR teda nezahŕňa prevalentných pacientov. Predpokladáme, že z časti aj prevalentní pacienti (pacienti bez liečby alebo na inej liečbe) by mohli byť NIV liečení. Túto neistotu zmierňuje zahrnutie pacientov pokračujúcich na liečbe NIV na základe výnimiek poisťovní.
- Klinický odborník A sa vyjadril, že nevie odhadnúť počet vhodných pacientov.
- Stratifikácia pacientov použitá DR na identifikáciu cieľovej populácie a odhad počtu pacientov boli založené na výstupe od odborníkov v rámci uskutočneného prieskumu a na základe publikovaných zdrojov v literatúre (Obrázok 6, Tabuľka 28). DR v rámci stratifikácie zúžil cieľovú populáciu na pacientov so svetlobunkovým RCC, čo predstavuje podľa DR 70% pacientov s RCC. Pacienti v IV. štádiu museli tiež spĺňať podmienku výkonnostného stavu (Karnofského skóre >70%). Na základe vstupu od odborníkov DR následne odhadol počet pacientov v druhej a tretej línii liečby, čo spolu predstavuje 404 pacientov. Vymedzenie na svetlobunkový RCC a Karnofského skóre >70% je v súlade s inklúznymi kritériami pivotnej štúdie Checkmate 025 (pozri časť 4.2.2).
- DR na základe navrhovaného indikačného obmedzenia požaduje úhradu pre pacientov s RCC vo všeobecnosti, bez obmedzenia podľa histologického podtypu RCC alebo podľa výkonnostného stavu. Spôsob výpočtu odhadovaného počtu pacientov použitý DR považujeme za nevhodný pre populáciu podľa navrhovaného indikačného obmedzenia. Považujeme za pravdepodobné, že ak by nedošlo k úprave indikačného obmedzenia, počet pacientov by bol výrazne vyšší, ako uvádzaný DR (a tým aj vyšší dopad na rozpočet). Odhadovaný počet pacientov ako uvádza DR je aplikovateľný v prípade, že dôjde k úprave navrhovaného indikačného obmedzenia na liečbu pacientov so svetlobunkovým RCC a Karnofského skóre >70%.

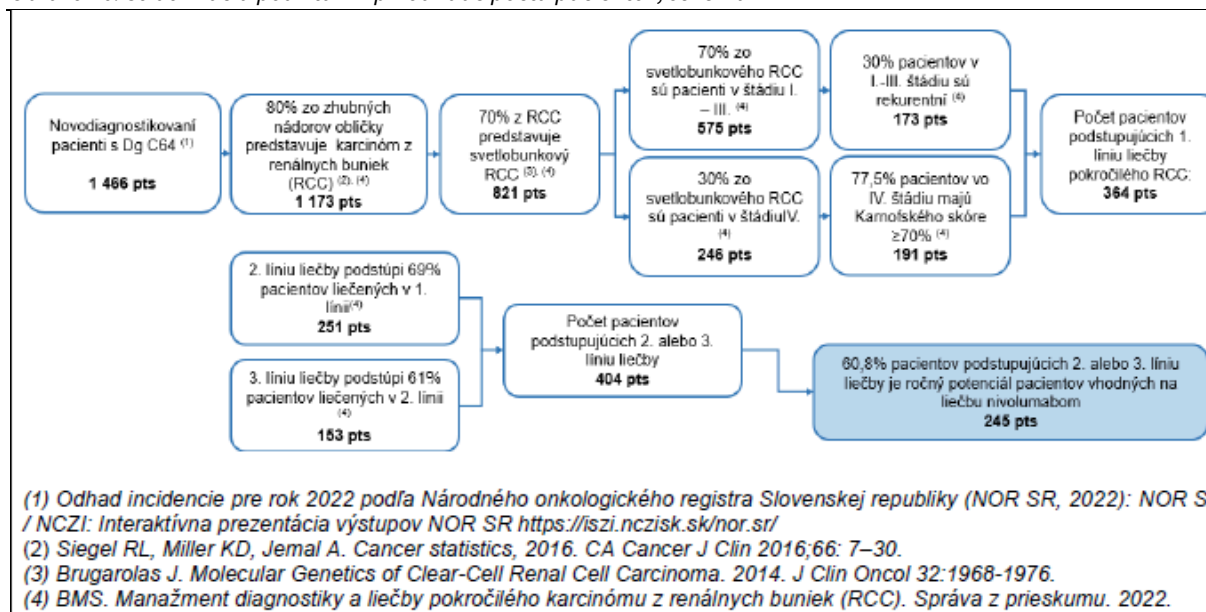
Pre nesúlad medzi navrhovaným indikačným obmedzením a stratifikáciou použitou DR pri odhade počtu pacientov sme **vypracovali 2 scenáre dopadu na rozpočet**, ktoré sa odlišujú výpočtom cieľovej populácie v závislosti od znenia indikačného obmedzenia:

1. Scenár s úpravou indikačného obmedzenia NIV pre pacientov so svetlobunkovým podtypom RCC a výkonnostným stavom $\geq 70\%$ podľa Karnofského (ECOG 0-1). V scenári bol akceptovaný a použitý odhad o počte pacientov, ako bol predložený DR.

2. Scenár bez úpravy indikačného obmedzenia. V tomto scenári bola stratifikácia pacientov od DR upravená kvôli zohľadneniu nesvetlobunkového podtypu RCC a pacientov s horším výkonnostným stavom, na základe ktorej pre rok 2022 odhadujeme 776 nových pacientov spĺňajúcich navrhované indikačné obmedzenie (Tabuľka 28). Odhad je

spojený s vysokou neistotou vzhľadom na použitie percentuálnych podielov od DR, ktoré nemusia byť aplikovateľné v prípade nesvetlobunkového RCC.

Obrázok 6: Stratifikácia použitá DR pri odhade počtu pacientov, schéma



Zdroj: [2]

Tabuľka 28: Predpokladaný počet pacientov v roku 2022, upravená stratifikácia DR podľa NIHO

		Počet pacientov		% pacientov		Zdroj
Pacienti s diagnózou C64		1466				Odhad incidencie NOR
Pacienti s RCC		1173		80%		Siegel et al., 2016, Prieskum DR
Pacienti v štádiu I.-III.	Pacienti v štádiu IV.	821	352	70%	30%	Prieskum DR
Rekurentní pacienti (I.-III.)		246		30%		Prieskum DR
Spolu pacienti vhodní na systémovú liečbu (1. línia)		598				
Z toho 2. línia	Z toho 3. línia	412	364	69%	61%	Prieskum DR
Spolu pacienti vhodní na 2. alebo 3. líniu		776				Prieskum DR

Zdroj: [2]

Zastúpenie liečby komparátorov a dávkovanie podľa SPC akceptujeme. Náklady na lieky (komparátorov) sme aktualizovali podľa ZKL k 01/2023 (zmena úhrad pre pazopanib a sunitinib, bližšie popísané v časti 5.2.6). Z dôvodu časového obmedzenia a kvôli predpokladanému malému efektu akceptujeme predložené nastavenie jednotného modelovania zotrvania na liečbe podľa dát NIV pre všetky liečby v modeli dopadu na rozpočet, aj keď to vnáša do odhadu ďalšiu neistotu, keďže nastavenie plne neodráža klinickú prax (zotrvanie na liečbe by malo byť rozličné pre NIV a komparátorov). **Neakceptujeme** predpoklad miery zotrvania na liečbe podľa progresie ochorenia, nastavenie sme v modeli upravili podľa zotrvania na liečbe vychádzajúceho z klinických dát štúdie CheckMate 025 (v súlade s nastavením NIHO vo farmako-ekonomickom modeli). Predpoklad, že pacienti začínajú liečbu rovnomerne počas roka akceptujeme. Akceptujeme predpoklad 53 pacientov pokračujúcich z režimu výnimiek, ktorý uvádza DR. Model dopadu na rozpočet predpokladá postupný pokles týchto 53 pacientov na liečbe v počte -1 pacient za cyklus, toto nastavenie neakceptujeme a upravili sme ho v súlade s ostatnými pacientmi v modeli podľa zotrvania na liečbe vychádzajúceho z klinických dát štúdie CheckMate 025.

Dopad na rozpočet **sme aktualizovali k 01.05.2023** pre oba scenáre, čo odhadujeme ako najskorší možný termín zaradenia lieku Opdivo do ZKL. Kvôli zmene dátumu zaradenia do ZKL sme upravili predpokladaný podiel pacientov na liečbe NIV pre rok 2023 na 30 %, počty liečených pacientov na základe upraveného modelu DR sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 29, Tabuľka 30).

Tabuľka 29: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO od 01.05.2023, Scenár 1

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Pacienti vhodní na liečbu	412	420	429	437	446	455
Predpokladaný podiel pacientov, ktorí začnú liečbu NIV	30 %	55 %	59 %	59 %	59 %	59 %
Noví pacienti na NIV (počet)	124	231	253	258	263	268
Pokračujúci pacienti z predchádzajúceho roka	53	106	173	218	246	267
Spolu liečení pacienti	177	337	426	476	509	535

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 30: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO od 01.05.2023, Scenár 2

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Pacienti vhodní na liečbu	792	808	824	840	857	874
Predpokladaný podiel pacientov, ktorí začnú liečbu NIV	30 %	55 %	59 %	59 %	59 %	59 %
Noví pacienti na NIV (počet)	238	444	486	496	506	516
Pokračujúci pacienti z predchádzajúceho roka	53	181	322	413	469	510
Spolu liečení pacienti	291	625	808	909	975	1 026

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur a čistý dopad na rozpočet vo výške ■■■ eur pre scenár 1 s úpravou navrhovaného indikačného obmedzenia. Pre scenár 2 odhadujeme v prípade minimálnej zľavy potrebnej pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti sumárnu úhradu VZP za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur a čistý dopad na rozpočet vo výške ■■■ eur. Odhady sú spojené so značnou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov a modelovaní zotrvania na liečbe. Výsledky dopadu na rozpočet podľa NIHO sú pre scenár 1 a scenár 2 uvedené v tabuľkách nižšie.

Pri splnení nami odporúčanej dodatočnej zľavy je odhadovaná v scenári 1 sumárna úhrada VZP za Opdivo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur, pričom čistý dopad Opdiva odhadujeme na ■■■ eur. V scenári 2 odhadujeme v prípade splnenia odporúčanej dodatočnej zľavy sumárnu úhradu za Opdivo v tretí rok vo výške ■■■ eur a čistý dopad na ■■■ eur.

Tabuľka 31: Scenár 1 - Odhadované dopady na rozpočet v indikácii RCC podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov	124	231	253	258	263	268
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	53	106	173	218	246	267
Spolu počet pacientov	177	337	426	476	509	535
Náklady na nahrádzanú liečbu (mix komparátorov) (€)	■	■	■	■	■	■
Náklady na Opdivo podľa ZKL úhrady (€)	■	■	■	■	■	■
Náklady na Opdivo pri navrhovanej úhrade DR (€)	■	■	■	■	■	■
Náklady na Opdivo pri NIHO nákladovo efektívnej úhrade (€)	■	■	■	■	■	■
Náklady na Opdivo pri NIHO odporúčanej zľave (€)	■	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade DR (€)	■	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (€)	■	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (€)	■	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 32: Scenár 1 - Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	213	239	255
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	53	139	194
Spolu počet pacientov	266	378	449
Náklady na nahrádzanú liečbu (mix komparátorov) (€)	■	■	■
Náklady na Opdivo podľa ZKL úhrady (€)	■	■	■
Náklady na Opdivo pri navrhovanej úhrade DR (€)	■	■	■
Náklady na Opdivo pri NIHO nákladovo efektívnej úhrade (€)	■	■	■
Náklady na Opdivo pri NIHO odporúčanej zľave (€)	■	■	■
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade DR (€)	■	■	■
Čistý dopad pri NIHO nákladovo efektívnej úhrade (€)	■	■	■
Čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (€)	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 33: Scenár 2 - Odhadované dopady na rozpočet v indikácii RCC podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov	238	444	486	496	506	516
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	53	181	322	413	469	510
Spolu počet pacientov	291	625	808	909	975	1 026
Náklady na nahrádzanú liečbu (mix komparátorov) (€)	■	■	■	■	■	■
Náklady na Opdivo podľa ZKL úhrady (€)	■	■	■	■	■	■
Náklady na Opdivo pri navrhovanej úhrade DR (€)	■	■	■	■	■	■
Náklady na Opdivo pri NIHO nákladovo efektívnej úhrade (€)	■	■	■	■	■	■
Náklady na Opdivo pri NIHO odporúčanej zľave (€)	■	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade DR (€)	■	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (€)	■	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (€)	■	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 34: Scenár 2 - Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	409	460	490
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	53	251	365
Spolu počet pacientov	462	711	855
Náklady na nahrádzanú liečbu (mix komparátorov) (€)	■	■	■
Náklady na Opdivo podľa ZKL úhrady (€)	■	■	■
Náklady na Opdivo pri navrhovanej úhrade DR (€)	■	■	■
Náklady na Opdivo pri NIHO nákladovo efektívnej úhrade (€)	■	■	■
Náklady na Opdivo pri NIHO odporúčanej zľave (€)	■	■	■
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade DR (€)	■	■	■
Čistý dopad pri NIHO nákladovo efektívnej úhrade (€)	■	■	■
Čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (€)	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Klinické dáta potvrdzujú prínos NIV bez identifikovaných výrazných strát na zdraví. Zlepšenie zdravotného stavu pacienta a schopnosti sa o seba postarať má pozitívny vplyv na jeho okolie (opatrovateľov, rodinu). Neboli identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach spojených s predmetnou technológiou.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

V rámci hodnotenia neboli identifikované aspekty implementácie NIV, ktoré by mali vplyv na profesionálne hodnoty, etické presvedčenie a pod.

Klinický odborník A sa vyjadril, že implementácia NIV neprináša ohrozenie profesionálnych hodnôt.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Zdroje použité na úhradu NIV by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Dopad na rozpočet je diskutovaný v časti 6.

NICE ani patientska organizácia Kidney Cancer Support Network neidentifikovali problémy týkajúce sa rovnosti [39].

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

NIV je pripravovaný zdravotníckym pracovníkom a podávaný pacientovi ako intravenózna infúzia v onkologickom centre [19]. Frekvencia podávania je 2 alebo 4 týždne. TKI a EVE pacient užíva sám perorálne vo forme tabliet alebo kapsúl [22, 23, 24, 25].

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa navrhovaného preskripčného obmedzenia môže liečbu NIV predpísať klinický onkológ. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Klinický odborník A uviedol, že NIV by mal predpisovať klinický onkológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Podľa vyjadrení zástupcov pacientov z anglickej patientskej organizácie Kidney Cancer Support Network je pre nich najdôležitejšie vyliečenie ochorenia, čo je však klinicky nepravdepodobné. Za dôležité považujú zmenšenie veľkosti nádoru, stabilizáciu ochorenia a každodennú kvalitu života. Očakávajú aj menší výskyt niektorých nežiaducich účinkov oproti TKI alebo EVE, ako je napríklad hnačka [39].

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Aktuálne nie je na Slovensku štandardne hradená liečba v indikácii RCC, ktorá je odporúčaná podľa najnovších medzinárodných štandardov a poznatkov. NIV je v súčasnosti hradený zdravotnými poisťovňami na výnimku, prístup k terapii nie je rovnaký.

NIV je pacientom podávaný v zdravotníckom pracovisku (každé 2 alebo 4 týždne). Pre niektorých pacientov môže cestovanie do onkologického centra predstavovať problém – spojené s prípadnou potrebou sprievodu, finančnou a fyzickou náročnosťou v porovnaní s perorálnou formou TKI alebo EVE, ktoré pacient môže užívať doma.

Klinický odborník A uviedol, že v súčasnosti nemajú dobrý prístup k terapii NIV poistenci VZP a poisťovne Dôvera.

Reprezentanti anglickej patientskej organizácie Kidney Cancer Support Network v hodnotení NICE zmieňujú zvýšenú nutnosť cestovania za liečbou, no je to podľa nich vyvážené lepšou kvalitou života a menším výskytom nežiaducich účinkov oproti TKI alebo EVE [39].

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

V hodnotení NICE je vo vstupoch od pacientov uvedené vyjadrenie pacienta, ktorý bol schopný po liečbe NIV pracovať a žiť relatívne normálny život. Reportovaná je aj redukcia v potrebe opatery a zlepšenie v oblasti vykonávania každodenných aktivít [39].

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Potrebné je pacienta informovať o možných imunitne podmienených nežiaducich účinkoch spojených s liečbou NIV a ich symptómoch a o potrebe ich hlásenia ošetrojúcemu lekárovi [19, 37].

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

NIV sa môže podávať dospelým pacientom s RCC. Pacienti so súbežnými metastázami v mozgu, aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu alebo s ich akoukoľvek anamnézou boli z klinických skúšaní s NIV vylúčení. Preto sa má NIV u týchto pacientov používať s opatrnosťou po individuálnom zvážení pomeru možných prínosov a rizík ošetroujúcim lekárom [19].

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetroujúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Daniel Kozák, M.Sc.
Autori: Mgr. Marek Juračka

Podpora

Interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár

Klinickí odborníci: Odborník A: ■

Pacientske organizácie: pacientske organizácie boli oslovené ale do hodnotenia sa nezapojili.

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Juracka M., Palencar M., Kozak D.; Liečivo nivolumab (Opdivo) na liečbu pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek v druhej alebo tretej línii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 12/B; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori a recenzenti, ktorí sa podielali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] NICE STA, Nivolumab for treated or metastatic renal cell carcinoma [ID853], Committee Papers, str. 305-313, 321-337, dostupné z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417/documents/committee-papers-4>
- [2] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Opdivo a ostatné prílohy; dostupné 12/2022 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25612>
- [3] Atkins B. M., Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma, v databáze UpToDate, prístupné dňa 04.08.2022 z odkazu: https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma?sectionName=HISTOPATHOLOGY&search=risk%20factors%20renal%20cell%20cancer&topicRef=2982&anchor=H4&source=see_link#H5
- [4] Escudier B. et al., Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 30: 706–720, 2019, dostupné 08/2022 z odkazu: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma>
- [5] Juraj Kaušitz, Dalibor Ondruš a kolektív: Špeciálna onkológia Bratislava: SOLEN, s. r. o., knižná edícia MEDUCA, 2020, 712 s. ISBN 978-80-89858-18-7.
- [6] Global Cancer Observatory, dostupné 08/2022 z odkazu: <https://gco.iarc.fr/>
- [7] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022 Jan;72(1):7-33, dostupné 08/2022 z odkazu: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21708>
- [8] National Cancer Institute, Cancer Stat Facts: Kidney Cancer, Stage Distribution of Incidence Cases, dostupné 08/2022 z odkazu: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=630&data_type=1&graph_type=4&compareBy=sex&chk_sex_1=1&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&hdn_view=1&advopt_display=2#tableWrap
- [9] Národné centrum zdravotníckych informácií, Národný onkologický register: Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012, prístupné dňa 04.08.2022 z odkazu: https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Onkologia/incidencia_zhubnych_nadorov_2012.pdf
- [10] Choueiri K. T., Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma v databáze UpToDate, prístupné dňa 04.08.2022 z odkazu: https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma?search=renal%20cell%20carcinoma%20prognosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- [11] Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. Eur Urol. 2016 Sep;70(3):458-66. Epub 2015 Jul 3., dostupné 28/2022 z odkazu: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283815005485?via%3Dihub>
- [12] Hidayat K, Du X, Zou SY, Shi BM. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. J Hypertens. 2017 Jul;35(7):1333-1344. Dostupné 08/2022 z odkazu: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2017/07000/Blood_pressure_and_kidney_cancer_risk_2.aspx
- [13] Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A, Chow WH. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. Am J Epidemiol. 2008 Aug 1;168(3):268-77. Epub 2008 Jun 9. Dostupné 08/2022 z odkazu: <https://academic.oup.com/aje/article/168/3/268/136799>
- [14] Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, Siroky MB. Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. Br J Urol. 1991 Apr;67(4):342-8. doi: 10.1111/j.1464-410x.1991.tb15158.x. PMID: 2032071.
- [15] IMDC risk calculator, dostupné 08/2022 z odkazu: <https://www.imdconline.com/>
- [16] Atkins B. M., Clinical manifestations, evaluation, and staging of renal cell carcinoma, v databáze UpToDate, prístupné dňa 05.08.2022 z odkazu: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-staging-of-renal-cell-carcinoma?search=clinical%20manifestation%20RCC&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- [17] Atkins B. M., Overview of the treatment of renal cell carcinoma, v databáze UpToDate, prístupné dňa 05.08.2022 z odkazu: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-renal-cell-carcinoma?search=renal%20cell%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1056314147
- [18] Powles T. et al., ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma, Annals of Oncology, 2021, dostupné 08/2022 z odkazu: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-4>
- [19] Súhrn charakteristických vlastností lieku Opdivo, prístupné dňa 11.08.2022 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_sk.pdf

- [20] Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2022 – 31.5.2022, MZ SR, dostupné 08/2022 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202205>
- [21] Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR, NCZI, rok 2021, dostupné 09/2022 z odkazu: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [22] Súhrn charakteristických vlastností lieku Afinitor, prístupné dňa 11.08.2022 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_sk.pdf
- [23] Súhrn charakteristických vlastností lieku Nexavar, prístupné dňa 11.08.2022 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_sk.pdf
- [24] Súhrn charakteristických vlastností lieku Votrient, prístupné dňa 11.08.2022 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_sk.pdf
- [25] Súhrn charakteristických vlastností lieku Sutent, prístupné dňa 11.08.2022 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_sk.pdf
- [26] EMA, EPAR lieku Opdivo, dostupné 08/2022 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
- [27] Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma, NICE, Technology appraisal guidance [TA417], 2016, dostupné 08/2022 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417>
- [28] SÚKL, Opdivo, Ceny a úhrady, dostupné 08/2022 z odkazu: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210773&tab=prices>
- [29] pCODR CADTH, Opdivo for Metastatic Renal Cell Carcinoma, final recommendation ,dostupné 18/2022 z odkazu: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_mrcc_fn_rec.pdf
- [30] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774. Prístupné dňa 18.08.2022 z odkazu: <https://project.eortc.org/recist/wp-content/uploads/sites/4/2015/03/RECISTGuidelines.pdf>
- [31] Motzer, RJ, et al., Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. Cancer. 2020; 126: 4156- 416, dostupné 08/2022 z odkazu: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33033>
- [32] Motzer RJ et al., Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1803-13, dostupné 08/2022 z odkazu: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1510665>
- [33] Amzal et al., Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma, PLOS ONE, 2017, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184423#sec014>
- [34] Escudier B. et al., Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial, Journal of Clinical Oncology, 7, no. 20 (July 10, 2009) 3312-3318., dostupné 09/2022 z odkazu: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.19.5511>
- [35] Motzer J. R. et al., Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors, Cancer, 116: 4256-4265, dostupné 10/2022 z odkazu: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1002%2Fcncr.25219>
- [36] Klinický protokol štúdie CheckMate 025, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fcncr.33033&file=cncr33033-sup-0004-Revprot07.pdf>
- [37] EMA, Summary of risk management plan for OPDIVO (nivolumab), dostupné 08/2022 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/opdivo-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
- [38] EMA, Opdivo Assessment Report, Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0008, dostupné 09/2022 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0008-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf
- [39] NICE, Single Technology Appraisal Nivolumab for treated or metastatic renal cell carcinoma [ID853], Committee Papers, 2016, dostupné 08/2022 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417/documents/committee-papers-4>
- [40] IQWiG, Nivolumab (renal cell carcinoma) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V, Extract, 2016, dostupné 08/2022 z odkazu: https://www.iqwig.de/download/a16-24_nivolumab_extract-of-dossier-assessment.pdf
- [41] SMC, Nivolumab RCC assessment, No. 1188/16, dostupné 10/2022 z odkazu: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2049/nivolumab_opdivo_resubmission_final_may_2017_for_website.pdf
- [42] SÚKL, Hodnocení nákladové efektivity léčivého přípravku Opdivo, 2016, spisová značka SUKLS184898/2015, dostupné 10/2022 cez vyhľadávanie na stránke: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/>
- [43] Escudier B. et al., Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma, N Engl J Med Jan 11 2007; 356:125-134, dostupné 10/2022 z odkazu: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa060655>

- [44] Motzer et al., Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma, N Engl J Med 2007; 356:115-124, dostupné 10/2022 z odkazu: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa065044>
- [45] NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation With Patient-Level Data, dostupné 11/2022 z odkazu: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/survival-analysis>
- [46] NICE, pazopanib manufacturer's submission, TA215, str. 298-302, dostupné 11/2022 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215/documents/renal-cell-carcinoma-first-line-metastatic-pazopanib-manufacturer-submission-submission2>
- [47] NICE, Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma, Technology appraisal guidance, 2016, [ta417], str. 16, dostupné 11/2022 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417/resources/nivolumab-for-previously-treated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82604608264645>
- [48] Ara R., Brazier E. J., Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice, Value in Health, 2010, Volume 13, Number 5, dostupné 12/2022 z odkazu: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(10\)60090-3/pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301510600903%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)60090-3/pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301510600903%3Fshowall%3Dtrue)
- [49] NICE, Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma, Technology appraisal guidance, 2016, [ta417], str. 14, dostupné 11/2022 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417/resources/nivolumab-for-previously-treated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82604608264645>
- [50] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.12.2022 – 31.12.2022, Časť I: Abecedný zoznam liekov, dostupné 12/2022 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202212>
- [51] Motzer R.J., Porta C. et al., Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial, Lancet Oncol. 15(3): 286-296., 2014, dostupné 11/2022 z odkazu: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70030-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70030-0/fulltext)
- [52] NOR, odhad incidencie pre rok 2022, diagnóza C64, dostupné 11/2022 z odkazu: [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22M%22,%22Z%22\],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:\[%22C64%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22,%22Z%22],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:[%22C64%22]})

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali vstup od klinického odborníka, ktorý by nemal akýkoľvek deklarovany konflikt záujmov podľa vyhlásenia.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo nivolumab (Opdivo) na liečbu pokročilého karcinómu z obličkových buniek v 2. alebo 3. línii liečby.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O vás	
Vaše meno	■
Názov organizácie	■
Pracovná pozícia	
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uveďte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Objektívna odpoveď, odpoveď, PFS a OS 2. Zlepšenie prežívania nad 3 mesiace, 3. Ano
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo	1. Neviem 2. Nie

viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Nie je používané ani v rámci SPC bohužiaľ, dany liek patrí jednoznačne do 1. línie do kombinácie s TKI a IPI, to že riešime jeho zaradenie do 2. a 3. línie svedčí kde sa nachádzame, jeho prínos by bol jednoznačnejší v 1. línii
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Standardne – histologizácia 2. Nivo je k dispozícii na výnimku, komparator Cabozantinib 3. Nie 4. Everolimus, sorafenib, pazopanib
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Klinický onkológ
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Poistenci VZP DOVERA
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Nie
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinický onkológ
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab pre 2. a 3. líniu by mal byť štandardne dostupný • Je potrebné hlavne aby bol dostupný v 1. línii do kombinácie s TKI a IPI • • • • 	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie. V hodnotení sú použité stanoviská anglickej patientskej organizácie Kidney Cancer Support Network a patientske vstupy, ktoré boli zverejnené ako súčasť hodnotenia NICE pre nivolumab [1].

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie. V hodnotení sú použité stanoviská anglickej patientskej organizácie Kidney Cancer Support Network a patientske vstupy, ktoré boli zverejnené ako súčasť hodnotenia NICE pre nivolumab [1].

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva nivolumab v predmetnej indikácii RCC komunikovali prostredníctvom 3 výziev na opravu. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu číslo 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 22.08.2022	Dátum odpovede: 19.09.2022	
Doplnenie dôkazov o účinnosti a bezpečnosti nivolumabu v porovnaní s jednotlivými komparátormi sorafenib, pazopanib, sunitinib. Ak nie sú dostupné priame porovnania, štandardne sú akceptované aj nepriame porovnania s dostatočnou metodologickou kvalitou.	DR poskytol nepriame porovnanie – sieťovú meta-analýzu (NMA 2), z ktorej odvodil nové údaje pre porovnanie nivolumabu so sorafenibom. DR pomenoval nedostatok dôkazov pre porovnanie so sunitinibom a pazopanibom a uviedol, že nepriame porovnanie s týmito liečivami s použitím údajov z literatúry nie je možné. DR predpokladal porovnateľný účinok týchto liečiv ako má everolimus.	Odpoveď akceptujeme. Celkové vyhodnotenie NMA 2 a porovnanie nivolumabu s jednotlivými komparátormi je bližšie popísané v časti 4.

Výzva na opravu číslo 2

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 22.09.2022	Dátum odpovede: 21.10.2022	
Predložiť aktualizovaný ekonomický model, v ktorom budú použité dáta zo štúdie CheckMate 025 s mediánom sledovania 72 mesiacov.	DR nepredložil aktualizovaný FE model z dôvodu časového obmedzenia a nepovažuje aktualizáciu modelu za nevyhnutnú. DR považuje dáta o účinnosti v modeli za dostatočne robustné.	Odpoveď akceptujeme, odmietnutie aktualizácie modelu však predstavuje výraznú neistotu pri extrapolácii dlhodobého prínosu, čo je bližšie popísané a diskutované v častiach 5.2.3 a 5.3.2.
Doplniť a diskutovať možnosti použitia všetkých štandardne používaných parametrizácií. Výber parametrizácie odôvodniť štatistickou, klinickou a vizuálnou plauzabilitou.	DR doplnil AIC/BIC kritériá a vizuálne zobrazenie kriviek pre štandardné parametrizácie pre modelovanie OS a PFS everolimu.	Odpoveď čiastočne akceptujeme, vo výzve č. 3 sme vyžadovali dodatočné doplnenie AIC/BIC kritérií a vizualizáciu kriviek pre OS a PFS nivolumabu pri použití nezávislého modelovania.
Pre modelovanie celkového prežívania použiť samostatnú parametrizáciu pre nivolumab a everolimus. Naviazanie krivky nivolumabu na rameno everolimu cez HR je v tomto prípade neodôvodnené, nadhodnocuje OS a výrazne zvyhodňuje ICUR výsledok.	DR odôvodňuje zvolený postup na základe vyhodnotenia proporcionality rizík. Podľa DR platí pre OS proporcionality rizík a samostatná parametrizácia by nebola vhodná pre modelovanie OS.	Odpoveď neakceptujeme. Použitie naviazania krivky nivolumabu na krivku everolimu cez hodnotu HR považujeme za nevhodnú z dôvodov opísaných v časti 5.2.4., preferujeme osobitné modelovanie oboch ramien (nivolumabu aj everolimu) na základe K-M dát zo štúdie CheckMate 025. Vo výzve č. 3 sme vyžadovali dodatočné doplnenie AIC/BIC kritérií a vizualizáciu kriviek pre OS pri použití osobitného modelovania.
Aplikovať rovnaké hodnoty utility pre nivolumab ako pre komparátorov.	DR v odpovedi na výzvu č. 2 zdôvodňuje rozdielnosť utilít medzi liečebnými ramenami na základe dlhodobých výsledkov celkového prežívania zo štúdie CheckMate 025, dôkazov podporujúcich rozdielnu kvalitu života zo štúdie CheckMate 025 a dôkazov podporujúcich asociáciu medzi prežívaním a vyššou kvalitou života. DR považuje použitie rozličných hodnôt utilít medzi	Odpoveď akceptujeme, použitie utilít po progresii zo štúdie CheckMate 025 považujeme za neisté z dlhodobého hľadiska. Zdôvodnenie a diskusia sú bližšie popísané v časti 5.2.5.

	ramenami za primerané, keďže bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie v kvalite života v ramene s nivolumabom, pričom v ramene s everolimom bolo pozorované zhoršenie.	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Výzva na opravu číslo 3

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 16.11.2022	Dátum odpovede: 15.12.2022	
Doplniť AIC/BIC kritériá a vizualizáciu kriviek pre parametrizácie OS krivky nivolumabu pri použití nezávislého modelovania bez naviazania krivky OS nivolumabu na krivku OS everolimu cez hodnotu HR.	DR nedoplnil požadované údaje. DR trvá na svojom postoji, že platí predpoklad proporcionality rizík pre OS údaje zo štúdie CheckMate 025 a teda nie je potrebné nezávislé modelovanie.	Odpoveď a postoj DR neakceptujeme, nastavenia modelovania OS sme pre NIHO scenár upravili. Details, zdôvodnenie a diskusia sú bližšie popísané v časti 5.2.4.
Doplniť kompletne AIC/BIC kritériá pre parametrizácie PFS kriviek nivolumabu spolu s vizuálnym znázornením pre štandardné parametrizácie.	DR predložil AIC/BIC hodnoty pre všetky možné parametrizácie kriviek, vizualizáciu kriviek dodanú v pôvodnom podaní považuje za dostatočnú.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť AIC/BIC kritériá spolu s vizuálnym znázornením kriviek pre štandardné parametrizácie pre modelovanie času do ukončenia liečby (TTD).	DR nedoplnil AIC/BIC kritériá ani znázornenie kriviek pre TDD a trvá na použití PFS na modelovanie nákladov na liečbu. Považuje to za konzervatívny prístup v porovnaní s použitím TTD dát zo štúdie CheckMate 025 pre odhad nákladov na liečbu, pretože PFS presahuje TTD od 5 roku podľa dát zo štúdie CheckMate 025 z mediánu sledovania 87,7 mesiacov. DR neaktualizoval model o tieto najnovšie dáta z dlhšieho sledovania, nepovažuje to za potrebné.	Odpoveď neakceptujeme. Preferujeme použitie TTD na modelovanie nákladov na liečbu, zdôvodnenie a diskusia je k dispozícii v časti 5.2.6.

9.6. ISPOR dotazník pre zhodnotenie kvality nepriamych porovnaní

Tabuľka 35: NMAs Checklist validity

Study reference	Amzal B. et al., 2017 [33]	NMA 2 (DR) [2]
RELEVANCE		
Is the population relevant?	Yes	Yes
Are any relevant interventions missing?	No	No
Are any relevant outcomes missing?	Yes ¹⁰	Yes ¹¹
Is the context (settings and circumstances) applicable?	Yes	Yes
CREDIBILITY		
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis		
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	Yes	Yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes	Yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	No	No
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	No	No
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	Yes	Yes
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	Yes	Yes
Analysis methods		
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	Yes	Yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	N/A	N/A
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	N/A	N/A
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	Unclear	Unclear
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	Unclear	No
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	N/A	N/A
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	N/A	N/A
Reporting Quality and Transparency		

¹⁰ safety and quality of life was not evaluated

¹¹ NMA did not include quality of life comparison, comparative safety data available

14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	Yes	Yes
15. Are the individual study results reported?	Yes	Yes
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	Yes	Yes
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Yes	No
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	No	No
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	Unclear	Unclear
Interpretation of findings		
20. Are the conclusions fair and balanced?	Yes	Yes
Conflict of interests		
21. Were there any potential conflicts of interest?	Unclear ¹²	Unclear ¹³
22. If yes, were steps taken to address these?	N/A	N/A

¹² Sponsor is Ipsen Pharma SAS

¹³ created by Parexel, submitted by MAH